

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy

MENTION " PHARMACIE "

PAR

Jean-Jacques BRIGNON

PHARMACIEN

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
CHEF DE LABORATOIRE A L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE
EX-PRÉPARATEUR DE TRAVAUX PRATIQUES DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DIPLOMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DIPLOMÉ D'OPTIQUE SCIENTIFIQUE ET APPLIQUÉE

né le 24 Juin 1925 à SCHIRMECK (Bas-Rhin)

Contribution à l'Étude des Iodures d'Alcaloïdes L'Iodure d'Antimoine, Réactif des Alcaloïdes

Utilisation Qualitative et Quantitative

Soutenue le 9 Octobre 1952, devant la Commission d'Examen

Président	M. MEUNIER
Juges	M. KAYSER
	M ^{lle} BESSON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy

MENTION " PHARMACIE "

PAR

Jean-Jacques BRIGNON

PHARMACIEN

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
CHEF DE LABORATOIRE A L'HÔPITAL PSYCHIATRIQUE
EX-PRÉPARATEUR DE TRAVAUX PRATIQUES DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DIPLOMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DIPLOMÉ D'OPTIQUE SCIENTIFIQUE ET APPLIQUÉE

né le 24 Juin 1925 à SCHIRMECK (Bas-Rhin)

Contribution à l'Étude des Iodures d'Alcaloïdes L'Iodure d'Antimoine, Réactif des Alcaloïdes

Utilisation Qualitative et Quantitative

Soutenue le 9 Octobre 1952, devant la Commission d'Examen

Président	M. MEUNIER
Juges	{ M. KAYSER
	{ M ^{lle} BESSON



(Faint, illegible text from bleed-through)

DOYEN.

ASSESEUR

PROFESSEURS

MAITRE DE CONFERENCES

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

CHEFS DE TRAVAUX

CHARGE DE TRAVAUX

PROFESSEUR HONORAIRE

MAITRE DE CONFERENCES HONORAIRE

SECRET A I F E

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A M E S P A R E N T S

en témoignage de reconnaissance

et d'affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M E U N I E R
Professeur de Pharmacie Galénique,

A nos Juges:

Monsieur le Doyen K A Y S E R
Professeur de Chimie,

Mademoiselle B E S S O N ,
Chef de Travaux Pratiques de Chimie Biologique,

En témoignage de notre grande
reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555804_0022

A tous nos Maîtres de la Faculté de
Pharmacie de Nancy et à nos anciens
Professeurs de la Faculté de Strasbourg,
l'assurance de toute notre gratitude.

- AVANT - PROPOS -

Dès notre entrée au Laboratoire de Mademoiselle BESSON comme préparateur de Chimie Biologique, nous étions sollicité pour entreprendre un travail de Doctorat. Monsieur le Professeur MEUNIER écouta avec bienveillance notre désir.

Nous remercions très sincèrement Monsieur le Professeur MEUNIER qui a bien voulu nous accepter comme élève. Il n'a cessé de s'intéresser à nos recherches et nous a prodigué les conseils les plus utiles. Nous sommes heureux de témoigner notre profonde gratitude à notre Maître.

Nous désirons remercier et assurer de notre reconnaissance Monsieur le Doyen KAYSER auprès duquel nous avons appris le meilleur de nos connaissances. Notre année de préparation au Certificat d'Etudes Supérieures de Chimie Biologique, grâce à sa vigilante direction et à son haut enseignement, contribua grandement à notre formation scientifique. Monsieur le Doyen KAYSER a toujours été pour nous le plus bienveillant des Maîtres et nous apprécions l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre Thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

Mais c'est Mademoiselle BESSON, Chef des Travaux Pratiques de Chimie Biologique qui fut notre guide quotidien; elle s'intéressa à toutes nos expériences et critiqua nos résultats. Ses conseils affectueux et éclairés et sa bienveillante sollicitude durant près de deux ans nous ont été fort précieux. Nous tenons à lui adresser l'expression de notre très profonde gratitude et de notre dévouée affection.

Nous n'aurions garde d'oublier tous ceux qui nous ont aidé au cours de ce travail: Monsieur MIRJOLET nous a utilement conseillé et Monsieur le Docteur MASIUS nous a communiqué d'intéressants renseignements bibliographiques.

Monsieur le Professeur STEIMETZ, Monsieur MONAL, pharmacien à Nancy, Monsieur FERRIER, pharmacien à Aix-les-Bains et les Laboratoires HOUDÉ nous ont aimablement fourni des alcaloïdes que nous ne pouvions nous procurer.

Que la Coopérative Pharmaceutique de Melun veuille bien trouver ici, en la personne de son Directeur régional Monsieur FREDERIC, l'assurance de notre gratitude pour l'amabilité avec laquelle elle nous a gracieusement fourni des préparations galéniques titrées.

- INTRODUCTION -

On groupe sous le nom d'alcaloïdes des composés organiques azotés d'origine végétale doués de propriétés physiologiques. Les anciennes dénominations "alcali végétal", ou "base végétale" traduisent leur caractère commun (quoique à des degrés différents) de s'unir aux acides pour donner des sels; en plus de ce caractère, les alcaloïdes, malgré leur grande diversité chimique, possèdent encore la propriété de se conduire de manière, sinon toujours identique, du moins très voisine, vis-à-vis de certaines substances, de là l'existence de réactifs généraux des alcaloïdes.

Ces réactifs sont nombreux. En 1912, LEFEBVRE (41) ne citait pas moins de 25 réactifs de précipitation et 18 amenant l'apparition d'une coloration. A cette liste, il faudrait ajouter encore d'autres réactifs, en particulier l'acide silicotungstique, l'acide picrolonique, l'acide styphnique, le sel de Reinecke, le tanin...

Qu'entend-on par réactif général? Evidemment le mot général implique qu'un tel réactif convient à tous les alcaloïdes; mais une précision s'impose: s'agit-il de la recherche, de la caractérisation ou même du dosage des alcaloïdes? JANOT (34) ne distingue-t-il pas, dans les réactifs généraux de précipitation, 2 types: ceux qui conviennent à la recherche des alcaloïdes (parmi eux, les réactifs à base d'iodures) et ceux qui permettent l'identification des alcaloïdes par formation de précipités cristallins caractéristiques?

Un même réactif général peut cependant, à l'égard de certains alcaloïdes, servir à la fois à révéler leur présence et à les identifier: le réactif iodo-ioduré, utilisé pour la recherche des alcaloïdes, permet en outre de caractériser l'atropine, la caféine et quelques autres alcaloïdes.

Il est également possible de déceler, d'identifier et de doser certains alcaloïdes avec un seul réactif; c'est le cas, par exemple, de la morphine réagissant avec l'iodomercurate de potassium.

Mais le réactif idéal, doué à la fois de la sensibilité et de la spécificité nécessaires pour servir à toute détermination qualitative ou quantitative sur tous les alcaloïdes n'existe pas.

Si les réactifs généraux ont été maintes fois utilisés, et de façons diverses pour répondre à un désir de simplification et d'unification dans l'étude des alcaloïdes, des solutions incomplètes ont seules pu répondre à ces tentatives, car suivant l'alcaloïde considéré, un choix s'impose parmi les réactifs généraux. Comme l'écrivait GIRAULT, en 1934, à propos du dosage des alcaloïdes: "on n'a jamais pu encore donner une seule méthode s'appliquant à tous les alcaloïdes "(20).

Notre attention a été attirée sur ce problème par la publication de WACHSMUTH, en 1948, intitulée: "Sur un nouveau réactif général des alcaloïdes. Applications qualitatives et quantitatives" (82). L'iodure d'antimoine, sous une autre forme de réactif, avait d'ailleurs déjà été proposé comme réactif général des alcaloïdes par CAILLE et VIEL en 1923 (2). Nous avons été tenté par l'étude de l'iodure d'antimoine justement parce qu'il nous paraissait susceptible d'une application plus vaste que d'autres réactifs généraux.

Voici le plan suivi dans ce Travail.

- P L A N -

I.- Partie théorique : Les Réactifs généraux des alcaloïdes à base d'iode et d'iodures métalliques.

Formule. Sensibilité. Emploi dans la recherche, la caractérisation, le dosage et l'extraction des alcaloïdes.

II.- Partie expérimentale: Recherches personnelles sur le réactif à base d'iodure d'antimoine et d'iodure de potassium.

I.- Le réactif. Ses propriétés.

2.- Comparaison de la sensibilité de ce réactif à celle du réactif de **MAYER**.

3.- Essais limites en vue de déterminer le coefficient de précipitation de quelques alcaloïdes.

4.- Essais de cristallisation des combinaisons en vue d'une identification des alcaloïdes.

5.- Dosage des alcaloïdes.

a) pesée de la combinaison;

b) dosage de l'iode de la combinaison;

c) dosage de l'excès d'antimoine après précipitation de la combinaison;

d) Résultats obtenus avec divers alcaloïdes et amines.

6.- Extraction des alcaloïdes de leurs combinaisons.

7.- Application du dosage à quelques préparations galéniques par précipitation directe, ou après défécation ou après purification par chromatographie.



I.- P A R T I E T H E O R I Q U E

LES REACTIFS GENERAUX DES ALCALOÏDES A BASE D'IODE ET D'IODURES METALLIQUES.

Les réactifs à base d'iode et d'iodures métalliques sont nombreux. Quelques-uns sont couramment employés, d'autres n'ont servi jusqu'à présent qu'à la recherche et à la caractérisation microscopique de certains alcaloïdes; nous nous contenterons de les citer.

Nous étudierons successivement:

- A- Solution iodoiodurée. Réactif de BOUCHARDAT.
- B- Iodure double de mercure et de potassium. Réactifs de MAYER, de VAISER, de TANRET.
- C- Iodure de cadmium. Iodure double de cadmium et de potassium. Réactif de MARME.
- D- Iodure double de bismuth et de potassium. Réactif de DRAGENDORFF.
- E- Iodure double de zinc et de potassium. Réactif de DRAGENDORFF.
- F- Iodure double d'argent et de potassium. Réactif de WACHSMUTH.
- G- Iodure d'antimoine. Réactif de WACHSMUTH.
Iodure double d'antimoine et de potassium. Réactif de CAILLE et VIEL.
- H- Iodures divers: Iodure double de platine et de potassium.
Iodure double d'or et de potassium.
Iodure de potassium et chlorure ferrique,
Iodure de potassium et nitrate de cobalt.
Iodure de sodium et sulfate de cuivre.
Solution iodoiodurée et sulfate de thallium.

Nous indiquerons, à propos des principaux réactifs, leur formule, leur sensibilité, leur utilisation dans la recherche, l'identification, le dosage des alcaloïdes, et éventuellement leur emploi dans l'extraction des alcaloïdes.

Nous réunirons, enfin, dans un tableau, les sensibilités des divers réactifs vis-à-vis des principaux alcaloïdes.

Avant d'aborder l'étude de ces divers réactifs, il nous paraît utile de donner un aperçu des travaux les plus importants qui ont marqué l'histoire des iodures d'alcaloïdes, car ils appartiennent à un domaine de recherche ancien et qui n'a pas été rénové. On peut dire, en effet, que depuis 50 ans rien n'a été ajouté aux connaissances du siècle dernier sur les iodures et periodures simples d'alcaloïdes; les formules représentatives datent de cette époque.

Les iodures doubles, au contraire, ont fait l'objet d'études plus récentes.

L'iode est le réactif le plus anciennement connu (FELLETIER et CAVENTOU, 1819) et les travaux de BOUCHARDAT sur les alcaloïdes débutent en 1839 par la proposition d'un contrepoison des alcaloïdes constitué par une solution d'iode et d'iodure de potassium.

Les formules des précipités alcaloïdiques obtenus avec les réactifs à base d'iode et d'iodure de potassium datent d'avant 1900 (GORDIN, GOMBERG, PRESCOTT, JÖRGENSEN, KIPPENBERGER, SCHWEISSINGER). Le dernier travail d'ensemble est celui de LINARIX paru en 1909; l'auteur y indique les periodures connus et en ajoute quelques nouveaux. Il n'y a plus eu depuis cette date, à notre connaissance, de travaux originaux relatifs aux iodures d'alcaloïdes. Les auteurs qui ont repris plus récemment les dosages de caféine, de morphine, de colchicine, se réfèrent aux formules déjà établies, et le but pratique de leurs recherches ne rend pas nécessaire une étude détaillée de la réaction.

Nous citerons donc les formules telles qu'elles ont été données; elles sont peut-être incorrectes dans nos conceptions actuelles, mais l'absence de toute étude récente nous interdit un changement qui risquerait en outre d'être lui-même erroné, les modes de liaison

de l'iode avec l'alcaloïde n'étant pas exactement connus.

En 1830, WINCKLER signale l'iodomercurate de potassium comme réactif des alcaloïdes. A partir de 1862 (MAYER) et 1863 (VALSER) des réactifs à base d'iodure double de mercure et de potassium servent à des dosages d'alcaloïdes et permettent d'établir la composition du précipité en alcaloïde et en mercure. Mais il faut attendre 1922 (FRANCOIS et BLANC) pour posséder les formules complètes des combinaisons cristallines susceptibles d'être obtenues. Sauf DEBREUILLE qui utilise de manière particulière la précipitation des alcaloïdes par l'iodomercurate de potassium, tous les auteurs qui, après 1922, s'occupèrent du dosage des alcaloïdes par ce réactif, se servent des formules de FRANCOIS et BLANC ou comparent leurs résultats à ceux qu'auraient donnés ces formules.

Les réactifs à base d'iodure de cadmium ou d'iodure de bismuth sont de quelques années postérieures aux réactifs précédents; tous deux datent de 1866 (LEPAGE) (DRAGENDORFF). En 1902, TARDIVI consacre une étude détaillée à l'iodure de cadmium et à l'iodure double de cadmium et de potassium, précisant de façon notable la nature des combinaisons alcaloïdiques. Plus près de nous, enfin, DUQUENOIS (1947) propose des formules qui tiennent compte du mode de liaison de l'iodure de cadmium avec l'alcaloïde.

Quant à la formule des iodobismuthates, elle est analogue à celle des iodomercurates, nous la devons à FRANCOIS et BLANC.

Les réactifs à base d'iodure d'antimoine, de zinc, d'argent, de cuivre... sont de création récente, cependant, l'idée de les utiliser a été en général contemporaine des recherches sur les iodures simples et les iodomercurates. Les formules des combinaisons alcaloïdiques publiées ces dernières années prouvent une parenté étroite entre iodomercurates, iodozincates, iodoargentates et iodostibinates.

A - SOLUTION IODOIODUREE ET REACTIF DE BOUCHARDAT.

C'est de I8I9 que dateraient les premières observations sur la réaction de l'iode avec les alcaloïdes: PELLETIER et CAVENTOU (58) observant l'effet de l'iode sur la strychnine écrivent: "Si on fait bouillir de l'eau dans laquelle on ajoute de la strychnine et de l'iode, la couleur de celui-ci disparaît et la strychnine se dissout en grande partie; par la filtration, on obtient une liqueur très limpide qui fournit par l'évaporation un sel blanc très bien cristallisé en aiguilles. La strychnine agit donc sur l'iode à la manière des alcalis. Il est facile d'ailleurs de reconnaître dans la liqueur la présence d'un hydriodate... Lorsqu'on fait agir l'iode sur la strychnine en employant une très petite quantité d'eau on aperçoit des zones amarantes et rouges semblables à celles qui résultent de l'action de l'acide nitrique sur la strychnine. L'acide iodique qui se forme dans ce cas paraît réagir sur la strychnine à la manière de l'acide nitrique."

Quelques années plus tard, PELLETIER (57) complète ces observations: "la strychnine broyée avec la moitié de son poids d'iode a pris une couleur rouge brônâtre". La matière brune formée est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool bouillant en donnant une liqueur d'un jaune orangé, "par refroidissement il s'en est déposé une grande quantité de petits cristaux lamelleux d'un jaune orangé".

Dix ans après les observations de PELLETIER et CAVENTOU, DONNE (10) propose l'emploi de l'iode comme contrepoison des alcaloïdes, mais c'est la solution d'iode dans l'iodure de potassium de BOUCHARDAT qui constitue le premier réactif iodoioduré. De nombreuses formules ont été ensuite indiquées, en voici quelques-unes:

BOUCHARDAT WAGNER DE VRIES CASTOLDI SPRINGER CODEX 1908						
Iode	2	I,27	1	2	5	4
I.K.	2	5	2	4	10	2
Eau	100	100	100	100	100	100

Toutes ces formules ne sont pas équivalentes, car moins le réactif est riche en iode, plus il en faut pour produire un précipité et, d'autre part, un excès d'iodure de potassium peut dissoudre les précipités et diminuer ainsi la sensibilité de la réaction. Pour réaliser

les meilleures conditions, LEFEBVRE (4I) dans son étude critique des réactifs généraux des alcaloïdes, recommande la formule de BOUCHARDAT.

Recherche des alcaloïdes:

La réaction peut se faire en milieu neutre ou en milieu acide, la sensibilité variant dans l'un et l'autre cas suivant les alcaloïdes.

Les précipités obtenus sont rouges. Ils sont en général insolubles dans l'eau, le sulfure de carbone; solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone (LINARIX).

La sensibilité du réactif iodoioduré est très grande: LEFEBVRE (4I) indique, par exemple, un louche nettement visible dans une solution d'atropine à 1/115.000, dans une solution de cocaïne à 1/360.000 et dans une solution de spartéine à 1/700.000.

Un désaccord a régné longtemps au sujet de la caféine, certains auteurs assurant qu'elle ne précipitait pas par le réactif de BOUCHARDAT, d'autres décrivant une précipitation et même une cristallisation.

On a dit aussi que la théobromine et la colchicine ne précipitaient pas avec le réactif de BOUCHARDAT.

Or, GOMBERG (2I) a montré que le réactif préparé selon la formule de WAGNER précipitait complètement la caféine en solution acidifiée par un acide minéral, mais ne la précipitait pas en solution neutre. Une acidité à 1 p.100 en HCl ou H₂SO₄ convient très bien, tandis qu'une acidité trop élevée (8 p.100 en H₂SO₄) donne des résultats moins satisfaisants. En présence de HCl la sensibilité du réactif est plus grande (1/10.000) qu'en présence de H₂SO₄ (1/8.000).

De son côté, TANRET (69) indique une sensibilité de 1/20.000 se manifestant par un trouble, en présence de H₂SO₄ étendu ou d'un autre acide minéral.

La caféine précipite donc par le réactif iodoioduré à condition d'être en milieu acide. Quelques substances non alcaloïdiques: glucosides, albumine, peptones, gélatine, caséine précipitent également en milieu acide, c'est pourquoi on recommande toujours de faire la recherche des alcaloïdes en milieu neutre afin d'éviter cette cause d'erreur; dans ces conditions, évidemment,

il est exact de dire que la caféine ne précipite pas par le réactif de BOUCHARDAT.

Identification des alcaloïdes:

La solution iodoiodurée donne des précipités microcristallins avec quelques alcaloïdes: VAN URK (73) a utilisé ce réactif pour différencier la morphine et quelques-uns de ses dérivés. WAGENAAR (83) l'a utilisé également pour caractériser la morphine. WIEDERKEHR (87) a décrit les formes obtenues avec le sulfate d'atropine, la caféine et son citrate, la codéine à l'état de chlorhydrate, de phosphate ou de base, le chlorhydrate d'éthyl-morphine, le bromhydrate d'homatropine, le nitrate de strychnine. Il est, sans doute, assez délicat d'utiliser toutes ces cristallisations pour caractériser avec certitude les alcaloïdes: MAURAIN (50) trouve, par exemple, que les cristaux formés avec l'atropine sont trop petits et assez polymorphes pour ne pas se prêter à une identification; la cristallisation manquerait également de spécificité dans le cas de la théobromine (dont la réaction avait été indiquée comme une des plus sensibles par WAGENAAR). Le réactif iodoioduré n'en garde pas moins de valeur pour l'identification des quelques alcaloïdes avec lesquels il donne une cristallisation caractéristique.

Dosage des alcaloïdes:

Les réactifs destinés au dosage des alcaloïdes correspondent en général à un titre de 0,1 ou 0,05 N en iode. C'est à WAGNER (84) qu'on doit le premier réactif destiné au dosage des alcaloïdes, aussi désigne-t-on souvent sous son nom les solutions iodoiodurées employées dans les dosages. Le réactif de WAGNER est, rappelons-le (formule p. 7) une solution aqueuse décimormale d'iode préparée en présence d'une quantité suffisante d'iodure de potassium.

Le réactif précipite les alcaloïdes à l'état de periodures répondant à la formule générale: Alcaloïde.HI.I_n.

Nous ne pouvons mieux faire pour définir ces corps que de nous en rapporter à LINARIX (44): "Les periodures des bases organiques sont des corps cristallisés qui renferment un ou plusieurs atomes d'iode possédant toutes les propriétés de l'iode libre. Dans tous ces corps la base reste inattaquée. Les atomes d'iode ne sont pas substitués à des éléments faisant partie intégrante de la molécule, mais simplement ajoutés: ils forment l'iode d'addition....(Cet iode) est tantôt fixé à l'alcali libre, exemple: tétraiodure de pyridine $C_5H_5N.I_4$, tantôt fixé

à l'iodhydrate de la base, exemple: tétraiodure de triméthylamine $(\text{CH}_3)_4\text{N.HI.I}_4$ ".

Mais nous ne pouvons oublier que les premières déterminations de formules sont celles de PELLETIER (57): "Nous serons amenés à considérer l'iodure de strychnine comme un protoiodure représenté par la formule St I^2 . Mais, dès lors, on serait peut-être conduit à considérer la strychnine comme jouant ici le rôle d'un radical métallique...". La cinchonine et la quinine fixent un iode par molécule, la brucine 2 ou 4 suivant les conditions de formation. Quant à la morphine, sa combinaison avec l'iode est instable et ne se prête pas, dit l'auteur, à une détermination de formule.

LINARIX (44) a donné en 1909 la liste des periodures d'alcaloïdes connus:

La composition en iode du précipité alcaloïdique varie avec le mode d'obtention, comme l'avait bien remarqué PELLETIER. Il est, en effet, possible, en modifiant les quantités de réactif et d'alcaloïde en présence ou la nature du milieu, aqueux ou étheré, d'obtenir en général plusieurs periodures avec un même alcaloïde. L'atropine, par exemple, a fourni biiodure, triiodure, tétraiodure, hexaiodure et octoiodure d'iodhydrate. Mais on ne connaît qu'un periodure pour quelques alcaloïdes: le biiodure d'iodhydrate de spartéine et de cocaïne, l'heptaiodure d'iodhydrate d'émetine, le triiodure d'iodhydrate de morphine.

La composition du précipité alcaloïdique varie aussi avec la nature de l'alcaloïde: la strychnine, par exemple, donne un biiodure et un hexaiodure d'iodhydrate, la brucine un monoiodure, un triiodure et un hexaiodure d'iodhydrate. WAGNER (84) avait d'ailleurs déjà proposé de déterminer par la quantité d'iode fixée la proportion des deux alcaloïdes dans la noix vomique.

D'autre part, on obtient toujours des periodures d'iodhydrate lorsque l'alcaloïde est en solution légèrement acide; tandis qu'il se formerait en milieu neutre soit un iodure d'alcaloïde soit un mélange d'iodure et d'iodure d'iodhydrate (LEFEBVRE).

Un alcaloïde, pourtant, se conduit différemment des autres alcaloïdes: c'est la quinine. Sous forme de chlorhydrate, elle ne donne pas avec la solution iodoiodurée de periodure d'iodhydrate, mais plusieurs periodures d'iodochlorhydrates, tels que le tétraiodure, par exemple, de formule: $2 \text{ Quinine.HCl.3 HI.I}_4$.

La quinine donne également des periodures d'iodosulfates tels que l'hérapathite: $4 \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 3 \text{SO}_4\text{H}_2 \cdot 2 \text{HI} \cdot \text{I}_4 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, et des iodoséléniates (36)(44); le précipité alcaloïdique que BOUCHARDAT avait obtenu par action de son réactif sur la quinine n'était pas, comme il le croyait, un iodure d'iodhydrate, mais un iodosulfate.

D'une façon générale, les periodures contenant peu d'iode sont très stables et s'obtiennent facilement à l'état cristallisé. Les periodures plus riches sont les uns suffisamment stables pour être recristallisés (ex: l'octaiodure d'iodhydrate d'atropine) d'autres se décomposent aisément en iode libre et en periodures moins riches (ex: l'hexaiodure d'iodhydrate de strychnine). (x)

Puisque la composition des periodures varie pour un même alcaloïde avec les conditions dans lesquelles sont obtenus ces periodures, les formules servant à calculer les résultats des dosages sont inséparables des techniques utilisées. Prenons, par exemple, le cas de la strychnine:

SCHWEISSINGER -(66) établit un dosage sur la formation d'un biiodure d'iodhydrate dans les conditions suivantes:

Une solution d'iode 0,1 N est ajoutée à la solution d'alcaloïde; on agite violemment, on filtre rapidement, on lave le précipité à l'eau froide (lavage qu'il faut arrêter à temps) et on titre l'excès d'iode. La solution surnageant le précipité doit être seulement jaune pâle, car en présence d'un trop grand excès d'iode les résultats seraient trop élevés. Ce dosage convient à la strychnine mais non à la brucine.

KIPPENBERGER (37) comme SCHWEISSINGER, ajoute la solution d'iode à la solution d'alcaloïde, mais contrairement à cet auteur, il pense qu'il faut laisser le précipité au repos jusqu'à début de clarification de la liqueur surnageante (soit 5, 10 ou 15 minutes suivant l'alcaloïde); ce contact lui paraît nécessaire à l'obtention des periodures, quelques-uns (ceux de papavérine, brucine, narcotine) étant particulièrement lents à apparaître. Ici encore il s'agit de biiodures d'iodhydrates (appelés aussi triiodures), puisque l'auteur indique que 1 cm^3 d'iode 0,05 N correspond à 5,566 mg de strychnine.

./.

(x) Dans notre étude expérimentale, nous indiquerons pour chaque alcaloïde les periodures connus et l'auteur des formules citées.

Il est à remarquer que les auteurs précédents ajoutent la solution d'iode à la solution d'alcaloïde. Or, comme l'ont bien mis en évidence GOMBERG (2I) puis PRESCOTT et GORDIN (6I), c'est toujours le periodure le plus faible (en général le triiodure) qui se forme, quand on prend bien soin que pendant toute l'opération l'alcaloïde soit en excès. Au contraire, si on verse la solution d'alcaloïde dans le réactif et que celui-ci soit toujours maintenu en excès, c'est en général le periodure le plus riche en iode qui se forme. Cette règle s'est trouvée vérifiée en particulier pour la strychnine et aussi pour la brucine et l'aconitine.

Evidemment, SCHWEISSINGER et KIPPENBERGER utilisaient un excès certain d'iode mais SCHWEISSINGER soulignait l'importance d'un faible excès sinon les résultats ne s'accordaient plus avec la formation d'un triiodure et correspondaient à une fixation d'iode plus importante.

PRESCOTT et GORDIN, au contraire, notent qu'après précipitation de l'alcaloïde la liqueur surnageante doit être rouge, donc en très grand excès. 1 cm³ d'iode correspond alors à 5,55467 mg de strychnine, l'alcaloïde se trouve lié à l'iode dans le précipité à raison de 439 mg par atome d'iode, ce qui correspond à la formation d'un hexaiodure d'iodhydrate.

Examinons maintenant le cas de l'atropine:

KIPPENBERGER indique que 1 cm³ d'iode 0,05 N correspond à 4,816 mg d'alcaloïde, tandis que PRESCOTT et GORDIN notent la correspondance: 1 cm³ d'iode 0,1 N..... 3,6048 mg d'atropine.

Il s'agit dans le premier dosage de la formation d'un biiodure d'iodhydrate et dans le second d'un octaiodure d'iodhydrate.

Evidemment, lorsqu'un alcaloïde possède un seul periodure (la morphine, par exemple), le même est obtenu dans les différentes méthodes.

Les periodures d'alcaloïdes étant plus ou moins riches en iode, il n'est pas sans intérêt de noter, quant à la valeur des résultats, les différents modes de dosage qui ont été proposés:

Tous les auteurs précédemment cités titraient l'excès d'iode du réactif par l'hyposulfite et en déduisaient la quantité disparue, donc la quantité d'alcaloïde combinée en appliquant les formules convenant à leurs conditions opé-

ratoires.

D'autres auteurs (in LINARIX (44) ont analysé le précipité lui-même: les uns se contentant d'un dosage d'iode total, les autres déterminant séparément l'iode total et l'iode d'addition.

Mais il est également possible de terminer le dosage par alcalimétrie et non par iodométrie:

Nous avons vu plus haut (p. 9) , que la formule générale des periodures d'alcaloïdes était: Alcaloïde - HI-I_n, autrement dit, comme l'avait remarqué GORDIN (22), lors de la précipitation d'un alcaloïde par le réactif iodo-ioduré en présence d'acide, le periodure contient pour chaque molécule d'alcaloïde une quantité équivalente d'acide iodhydrique.

Le periodure résulte des deux réactions suivantes:



C'est-à-dire que le chlorhydrate d'alcaloïde échange HCl contre HI, puis fixe de l'iode pour donner finalement le précipité de periodure.

Il est donc possible de déduire de l'excès d'acide utilisé pour la dissolution de l'alcaloïde, la quantité d'alcaloïde présente.

Le dosage se fait de la manière suivante: (22).

On ajoute d'abord à la solution d'alcaloïde une quantité connue d'acide titré (0,05 N), puis la solution iodo-iodurée par petites portions, en agitant. On complète à un volume déterminé et on agite encore violemment jusqu'à ce que la liqueur rouge surnageant le précipité soit devenue limpide. On filtre. Dans le filtrat décoloré par quelques gouttes d'hyposulfite de sodium à 10 p.100, on titre l'excès d'acide par une solution titrée de soude 0,05 N, en présence de phénolphtaléine.

Dans ces conditions 1 cm³ d'acide 0,05 N correspond à

13,7 mg de morphine	10,2 mg de caféine
18,4 mg d'hydrastine	13,9 mg d'atropine
16 mg de strychnine	14,6 mg de cocaïne.

La caféine précipitant, nous l'avons vu, dans des conditions particulières d'acidité, il convient d'opérer en milieu nettement plus acide que pour les autres alcaloïdes. Pour la colchicine, il faut acidifier très fortement.

Cette méthode présente sur la méthode alcalimétrique courante deux avantages: d'abord dans certains sels d'alcaloïdes les acides sont si faiblement liés qu'ils réagissent comme s'ils étaient libres et aucun indicateur ne peut donner nettement la fin de la réaction, si bien que le dosage direct de l'excès d'acide après dissolution de l'alcaloïde à l'état de sel est parfois inutilisable; ici, au contraire, la précipitation de l'alcaloïde à l'état d'iodure permet un titrage très précis puisqu'il se fait en l'absence de combinaison alcaloïdique; ensuite, dans la méthode de GORDIN, beaucoup d'impuretés précipitent avec l'alcaloïde, si bien que la liqueur débarrassée du précipité et décolorée par l'hypo-sulfite de sodium conserve à peine quelquefois une faible teinte jaune.

Il convient de noter cependant que le dosage acidimétrique sera toujours moins favorable que le dosage iodométrique, l'alcaloïde ne fixant qu'une molécule d'acide par molécule, tandis qu'il fixe toujours plusieurs atomes d'iode. GORDIN a d'ailleurs remplacé la solution 0,05 N d'acide utilisée dans ses premiers travaux (22) par une solution deux fois plus faible 0,025 N (23).

Le choix de l'élément du complexe à doser est donc important, et nous verrons plus loin, lors de l'exposé de nos expériences, comment nous avons envisagé ce problème pour les iodostibinates d'alcaloïdes.

Application aux drogues et préparations galéniques:

Les dosages d'alcaloïdes au moyen de leurs periodures ont été appliqués par PRESCOTT et ses collaborateurs (23) (24) (38) (6) à l'analyse des drogues et de leurs préparations.

Plus récemment le réactif iodo-ioduré a été employé par DIETZEL et PAUL (9) pour le dosage des alcaloïdes dans la teinture de colchique, puis plus tard par MUHL-MANN et TOBLER (53) (54) (71) pour cette même préparation et pour les drogues et préparations à base de caféine, le dosage se faisant par alcalimétrie suivant les indications de GORDIN.

WALLRABE (86) puis CARLISSARE (5), au contraire, terminent le dosage de caféine par iodométrie.

LAURENCE et LABARRE (39) ont également pu établir un dosage iodométrique de la morphine en respectant des conditions précises de temps et de milieu.

Il est curieux de remarquer que l'utilisation des periodures dans un but quantitatif n'a été, à notre connaissance, repris ces dernières années que pour les trois alcaloïdes cités, dont deux nécessitent des conditions spéciales pour leur précipitation: caféine et colchicine (nous l'avons vu à propos de la sensibilité du réactif).

Comme on pouvait s'y attendre, la précipitation des alcaloïdes par l'iode n'est pas passée inaperçue lors de l'analyse des teintures:

Lorsque LECLERCQ (40) a déterminé les indices d'iode des teintures, il a remarqué, qu'il se formait parfois un trouble rouge apparaissant dès l'addition d'iode ou après un certain temps. Ce trouble disparaît par addition d'hyposulfite et constitue ce que l'auteur appelle l'iode des composés instables. Ces composés instables sont-en majeure partie, du moins - représentés par les periodures d'alcaloïdes. S'il n'y a pas de rapport fixe entre le titre en alcaloïdes et l'indice d'iode des composés instables, tous deux croissent cependant dans le même sens.

Extraction des alcaloïdes:

Le précipité formé par l'alcaloïde et l'iode peut servir à extraire cet alcaloïde d'un milieu complexe. BOUCHARDAT (cité par IEFEBVRE (41) disait en 1839: "la solution d'iodure de potassium iodée est le meilleur réactif pour isoler les alcalis végétaux, car il les précipite complètement de leurs solutions acides". LINNARIX (44) assure que "la base dans les periodures reste intacte et la formation de ces corps permet d'obtenir la base à l'état pur. On dissout le periodure dans l'alcool, on décolore par l'acide sulfureux, on ajoute de l'eau et on évapore pour chasser l'alcool; on traite par du carbonate de soude, la base devient libre. "C'est la technique utilisée par JORGENSEN (35) pour prouver que la morphine était inaltérée dans la combinaison:

WAGNER (85) avait également préconisé l'isolement

des alcaloïdes par l'entraînement à l'état de période et purification par précipitations et dissolutions successives.

DRAGENDORFF (12) au contraire, ne recommande pas cette méthode parce que, dit-il, l'iode mis en liberté par des réactions secondaires peut décomposer les alcaloïdes eux-mêmes. L'auteur doit faire allusion à des précipités instables. Il est d'ailleurs certainement plus facile d'isoler un alcaloïde d'un milieu végétal que de milieux organiques tels qu'on en rencontre en toxicologie.

IODURE DOUBLE

B. - DE MERCURE ET DE POTASSIUM. REACTIFS de MAYER, de VALSER, de TANRET.

Deux réactifs à base d'iodomercurate de potassium sont couramment utilisés, ce sont ceux de MAYER et de VALSER. Avant eux, pourtant, WINCKLER en 1850, puis DE PLANTA-REICHENEAU, DELLFS, DE VRY, GROVE, utilisèrent des réactifs analogues, si bien qu'on désigne souvent du nom d'un de ces auteurs le réactif à base d'iodomercurate de potassium (41) (44).

Voici la formule du réactif de VALSER (74): saturer d'iodure mercurique une solution contenant 10 g. d'iodure de potassium dans 100 g. d'eau distillée.

La formule du réactif de MAYER (51) est la suivante: dissoudre dans un litre d'eau 13,546 g. de chlorure mercurique et 49,8 g. d'iodure de potassium. Quelques auteurs écrivent, par erreur, 49 g. d'iodure de potassium; le plus souvent les formules indiquées (celles des Codex, par exemple), correspondent à 50 g. d'iodure de potassium.

Les deux réactifs, non seulement ne se préparent pas de la même façon, mais encore diffèrent dans leur composition. En ce qui concerne le réactif de VALSER, TANRET dit - et nous donnons les formules telles que les a écrites l'auteur - "On sait qu'une solution saturée de KI à froid prend 3 HgI pour 2 KI ce qui donne $(\text{HgI})_2\text{KI} + \text{HgI.KI}$; mais le sel double $(\text{HgI})_2\text{KI}$ est décomposé par l'eau en HgI qui se précipite et en HgI.KI qui reste dissous, ce qui revient, en définitive, à HgI.KI pour une solution étendue. Or, la solution de

KI préparée selon la formule de VALSER est assez concentrée pour retenir une certaine quantité du sel $(\text{HgI})_2\text{KI}$ non décomposé. J'ai observé, en effet, qu'une solution de 10 g. de KI (pur) pour 100 g. d'eau dissout à 20° 14,73 g HgI. Le calcul exige 13,68 g HgI pour la formule HgI.KI ; il exigerait 21,44 g pour la formation du sel $(\text{HgI})_2\text{KI}$. C'est donc à tort qu'on a donné quelquefois ce dernier sel comme étant la base du réactif de VALSER". Le réactif de VALSER serait donc assez complet.

Quant au réactif de MAYER, il contient, au contraire, un excès de KI. MARICQ (45) a fait le calcul exact de cet excès dans la formule du Codex de 1908 (2,71 g HgCl_2 et 10 g KI dans eau qs 200) " HgCl_2 (=0,01 molécule-gramme) amène la disparition de 0,02 mol.g. soit 3,32 g de KI pour former HgI_2 . Il reste donc dans la solution 6,68 g de KI; correspondant à une concentration 0,2 n, et comme 3,32 g sont encore utilisés pour former l'iodomercurate, l'excès de KI est 3,36 g soit sensiblement 0,1 n. "

Recherche des alcaloïdes. Sensibilité :

Pour rechercher les alcaloïdes dans de bonnes conditions, TANRET (69) préconise de verser le réactif goutte à goutte dans la solution à examiner, le mode opératoire inverse donnant des résultats incorrects.

Les iodomercurates obtenus sont blancs jaunâtres insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et même l'éther quand l'alcaloïde y est lui-même soluble (74), solubles dans l'acide acétique, mais moins lorsque cet acide est dilué (69). La précipitation se fait à l'état amorphe, mais certains iodomercurates prennent ultérieurement une structure cristalline (41).

A quel réactif doit-on donner la préférence? VALSER destinait son réactif à la recherche des alcaloïdes, MAYER le destinait à leur dosage; et, en effet, la présence de KI en excès dans le réactif de MAYER le rend moins sensible que celui de VALSER, car les précipités obtenus sont solubles dans un excès d'iodure de potassium. Citons deux exemples, empruntés à la Thèse de LEFEBVRE (41) : dans les mêmes conditions, le réactif de VALSER décèle l'atropine en solution à 1/55.000 et la pilocarpine en solution à 1/100.000, tandis que le réactif de MAYER donne une réaction positive pour une concentration minimum de 1/7.000 en atropine et de 1/40.000 en pilocarpine.

En quel milieu doit-on faire la précipitation? Les uns l'ont pratiquée en milieu acide, les autres en milieu neutre. En fait, il résulte des observations de TANRET (69) que la plupart des alcaloïdes non volatils précipitent avec la même sensibilité en milieu acide, neutre ou même légèrement alcalin; pour quelques sels d'alcaloïdes volatils (tels que le sulfate de pelltérine et le bromhydrate de cicutine) la sensibilité est considérablement accrue en milieu alcalin.

En milieu acide, d'autres substances que les alcaloïdes sont également précipitées, ce sont celles que précipite aussi le réactif de BOUCHARDAT : glucosides, albumine, peptone, gélatine, caséine. Il convient donc, pour rechercher ces substances à l'aide de l'iodomercurate de potassium, d'opérer en milieu acide; c'est pourquoi TANRET, voulant rechercher l'albumine dans l'urine, prépare un réactif contenant à la fois le sel et l'acide pour éviter d'avoir à aciduler à chaque essai. La formule du réactif de TANRET, telle qu'elle fut donnée par son auteur, est la suivante:

3,32 g KI; 1,35 g HgCl₂; 20 cm³ acide acétique crist.; eau q.s. 60cm³

Cette formule a subi des modifications, mais actuellement on désigne toujours sous le nom de réactif de TANRET une solution d'iodomercurate de potassium acidifiée.

En raison de ces précipitations non spécifiques en milieu acide, c'est en règle générale, en milieu neutre qu'on doit rechercher les alcaloïdes, comme on le recommande aussi dans l'utilisation du réactif de BOUCHARDAT. Il y a cependant quelques exceptions, ce sont celles que nous avons signalées à propos du réactif iodoioduré.

La caféine, la théobromine, la colchicine précipitent, disent la plupart des auteurs, dans des conditions spéciales, tandis qu'on lit ailleurs que la solution aqueuse saturée de caféine, par exemple, ne précipite ni le réactif de MAYER ni le réactif de BOUCHARDAT. Est-il juste alors de continuer à considérer la caféine comme un alcaloïde? C'est la question que posait, il y a quelques années, ROSENTHALER (63): "Ist Kolasame eine Alkaloiddroge?" et il y répondait par l'affirmative après avoir repris dans le détail la précipitation de la caféine et de la théobromine avec le réactif de MAYER, (64). Comme l'avait déjà montré TANRET (69) la présence d'un acide minéral dilué, HCl ou H₂SO₄, est nécessaire pour obtenir un précipité avec la caféine (par exemple H₂SO₄ à 1/10 ou à 1/3), mais la réaction reste peu sensible:

le réactif de VALSER ne décèle la caféine que dans une solution qui en contient au moins 1/600; quant au réactif de MAYER, il est inutilisable car l'iodomercurate de caféine est très soluble dans l'iodure de potassium. ROSENTHALER (64), pourtant, indique la sensibilité 1/600 pour le réactif de MAYER en présence d'HCl N; comme le précipité est soluble dans l'acide, la sensibilité de la réaction dépend de la quantité d'acide utilisée, de plus à la limite de sensibilité la réaction est lente.

Pour la théobromine la sensibilité serait encore plus faible que pour la caféine: TANRET assure qu'il n'y a pas de précipitation avec le réactif de VALSER même en présence de H_2SO_4 . ROSENTHALER indique que la limite de précipitation dans un milieu contenant 25 p.100 d'HCl se situe entre 1/75 et 1/100.

Quant à la colchicine, elle se conduit d'une manière particulière que rappelle TANRET: la colchicine se comporte avec le réactif de VALSER comme un mélange de deux alcaloïdes dont l'un serait précipité en milieu acétique et l'autre en milieu sulfurique (ou un autre acide minéral). Le précipité formé en milieu acide minéral est jaune; pour l'obtenir, il faut ajouter d'autant plus d'acide que la solution de colchicine est plus étendue: ainsi avec H_2SO_4 à 1/10 on peut la déceler à une dilution 1/4.000, tandis qu'il faut employer l'acide à 1/3 quand la colchicine est à la concentration 1/75.000. La limite de sensibilité du réactif de MAYER est 1/10.000.

Identification des alcaloïdes :

L'iodomercurate de potassium donne, dans certaines conditions un précipité cristallisé avec les alcaloïdes suivants: morphine, codéine, dionine, papavérine, nicotine, hydrastinine, héroïne (50).

Dosage des alcaloïdes :

L'iodomercurate de potassium a été fréquemment utilisé pour le dosage des alcaloïdes, mais, comme nous l'avons déjà vu à propos du réactif iodo-ioduré, la composition des précipités obtenus n'est pas absolument constante, il faut tenir compte des modalités d'obtention et de dosage.

MAYER (51) versait son réactif dans la solution alcaloïdique jusqu'à cessation de précipité. Comme la difficulté consiste dans l'appréciation du terme de la réac-

tion, OGIER (55) préconisait de filtrer la solution après chaque addition de réactif et de continuer la précipitation dans le liquide clair aussi longtemps qu'il se forme un précipité. OGIER recommandait, en outre, de titrer le réactif vis-à-vis d'une solution de l'alcaloïde qu'on veut doser, en opérant dans les deux cas sur des concentrations voisines.

KIPPENBERGER (37) a modifié la technique de MAYER en fixant le point final de la réaction par une méthode à la touche que nous indiquons parce qu'elle nous a paru intéressante dans son principe et serait susceptible d'être utilisée dans d'autres dosages. L'auteur dépose I à III gouttes de solution mercurique sur une double bande de papier filtre. Sur la feuille sous-jacente, il obtient un filtrat qu'il met en contact avec du sulfure d'ammonium déposé au bord du papier: l'apparition d'une tache marque le terme de la réaction. Il faut faire un essai à blanc qui sera déduit du résultat (le sulfure d'ammonium n'étant pas assez sensible).

MAYER a établi la correspondance en divers alcaloïdes de 1 cm^3 de son réactif. Nous la rapportons ci-dessous, et il nous a paru intéressant d'y joindre les correspondances établies par DEBREUILLE (8) dont nous étudierons plus loin la méthode (p.26.).

<u>MAYER :</u>				<u>DEBREUILLE. :</u>	
				en solu- tion	dans les préparations
I/10.000 d'un équivalent		ACONITINE = 0,0267g		0,0235	0,0210-0,0230
I/20.000 "	"	ATROPINE = 0,0145		0,0125	0,0174-0,0230
I/20.000 "	"	BRUCINE = 0,0233		0,0185	
I/60.000 de deux "		CINCHONINE = 0,0102		0,0128	
I/20.000 "	"	CONINE = 0,00416			
I/30.000 "	"	MORPHINE = 0,0200		0,0379	0,0240
I/20.000 d'un "		NARCOTINE = 0,0213			
I/40.000 de deux "		NICOTINE = 0,00405			
I/60.000 "	"	QUININE = 0,0108		0,0091	0,0110-0,0120
I/60.000 "	"	QUINIDINE = 0,0120			
I/20.000 d'un "		STRYCHNINE = 0,0167		0,0181	
I/20.000 "	"	VERATRINE = 0,0269			

DRAGENDORFF (12) a reproduit dans son ouvrage de Toxicologie les chiffres indiqués par MAYER, avec quelques variantes dont la plus importante nous paraît être la correspondance du réactif en atropine: l'auteur donne

0,0195 au lieu de 0,0145. S'agit-il d'une erreur d'impression? Nous le pensons, car ce chiffre ne correspond plus à l'équivalence 1/20.000 de molécule; or, DRAGENDORFF ne l'accompagne d'aucun commentaire.

KIPPENBERGER (37) croit également à une erreur d'impression sur le chiffre de la narcotine indiqué par MAYER: il devrait être 0,02065 et non 0,0213.

Mais nous avons nous-même fait les calculs pour passer de l'équivalence à la correspondance en grammes, et voici ce que nous avons obtenu: les correspondances sont absolument exactes pour l'atropine et la strychnine; elles le sont à quelques unités près pour la morphine, la narcotine, la cinchonine, et elles s'écartent davantage des valeurs théoriques pour les autres alcaloïdes; par exemple 108 au lieu de 126 pour la quinine, 267 au lieu de 645 pour l'aconitine, et 41, au lieu de 127 pour la coniine.

MAYER attribuait-il à certains alcaloïdes un poids différent de celui que nous leur connaissons? Ce serait sans doute l'explication des gros écarts. Quant aux valeurs approchées, nous pensons que MAYER ayant calculé les équivalences à partir des correspondances établies expérimentalement (donc, calcul inverse de celui que nous avons fait), les a inscrites en nombres entiers.

Quant aux correspondances de DEBREUILLE, que nous avons rapprochées à dessein des résultats de MAYER, elles en sont notablement différentes, ce qui ne nous surprend pas puisqu'il s'agit, comme nous le verrons, d'une tout autre méthode. Mais le cas de la morphine ne peut manquer d'attirer l'attention: DEBREUILLE lui attribue, en solution pure, une correspondance qui est presque le double de celle de MAYER, tandis que dans les préparations la correspondance est extraordinairement abaissée et se rapproche alors du chiffre indiqué par MAYER. DEBREUILLE pensait que d'autres alcaloïdes étaient dosés en même temps que la morphine dans les préparations mais en raison de la correspondance indiquée par MAYER, cette explication ne nous paraît pas suffisante.

Il est, bien entendu, possible de déduire des correspondances en alcaloïdes d'un réactif iodomercurique titré, la composition en mercure et en alcaloïde du sel double formé. C'est ce que nous avons fait à partir des équivalences moléculaires de MAYER (choix arbitraire

sans doute puisque les correspondances en poids de l'aconitine, de la brucine et de la coniine donneraient des valeurs très différentes de celles que nous indiquerons); il nous a paru intéressant de rapprocher nos résultats des formules de HEICKEL (29) qui utilise la solution de MAYER (dit-il, en réalité son réactif est celui de MAYER dilué à 1/2) et termine son dosage par cyanoargentimétrie.

A titre indicatif, nous avons fait figurer dans notre tableau le rapport de l'alcaloïde au mercure dans les formules d'iodomercurates établies dans de bonnes conditions de précipitation par IONESCO-MATIU et VARCOVICI (voir p.25,).

Composition en alcaloïde et en mercure d'iodomercurates amorphes
(Alc. = une molécule d'alcaloïde)

<u>alcaloïde</u>	<u>Formules de HEICKEL</u>	<u>Valeurs calculées sur les équivalences de MAYER</u>	<u>Formules de IONESCO-M. VARCOVICI</u>
aconitine	1 Alc. I Hg	2 Alc. I Hg	1 Alc. 2 Hg
atropine	4 . 3	1 . 1	2 . 3
brucine	I . I	I . I	2 . 3
cinchonine:	pas de rapport simple	2 . 3	
cocaïne	I . I		
colchicine	3 . 2		
morphine		4 . 3	
narcotine		I . I	2 . 3
quinine:	pas de rapport simple	2 . 3	
strychnine		I . I	

Ici encore, la comparaison des formules montre que la composition des iodomercurates, en considérant seulement l'alcaloïde et le mercure combinés, dépend du mode d'obtention et de dosage.

On pouvait se demander, dans ces conditions, si une (ou des) formules bien définies étaient susceptibles d'être attribuées aux iodomercurates d'alcaloïdes. GROVE (28) avait bien indiqué une formule (Hg_2I_3 . Alc.) pour les iodomercurates de quinine, cinchonine, strychnine et morphine, mais ce furent FRANCOIS et BLANC qui apportèrent une réponse satisfaisante.

FRANCOIS et BLANC (15) (16) (17) ont préparé des iodomercurates cristallisés et en ont fait l'analyse.

La réaction entre alcaloïdes et réactif se fait à chaud, en milieu chlorhydrique, puis un refroidissement lent provoque la précipitation d'iodomercurates cristallisés de coloration jaune soufre.

Le réactif utilisé ne contient pas d'excès d'iode de potassium (sa composition est: $\text{HgI}_2 = 10 \text{ g}$; $\text{KI} = 7,50 \text{ g}$; eau q.s. 100 cm^3) .

Les iodomercurates ainsi obtenus répondent à quatre types de formules:

- I- $(\text{Hg I}_2)_2$ Alc. HI
- II- (Hg I_2) Alc. HI
- III- $(\text{Hg I}_2)_3 (\text{Alc. HI})_2$
- IV- $(\text{Hg I}_2) (\text{Alc. HI})_2$

Alc. désigne un alcaloïde monobasique, les alcaloïdes bibasiques fixent 2 HI au lieu d'un seul.

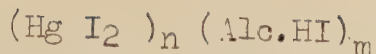
Les auteurs (16) décrivent les iodomercurates de quelques alcaloïdes qui se répartissent ainsi:

- type I : cocaïne
- type II : caféine, théobromine, morphine, quino-
léine, spartéine, quinine, cinchonine,
strychnine.
- type III : pilocarpine
- type IV : codéine.

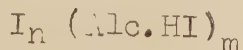
C'est-à-dire que presque tous les iodomercurates examinés résultent de la combinaison d'une molécule de Hg I_2 à une molécule d'alcaloïde.

Et FRANCOIS et BLANC ajoutent: "il est vraisemblable que les iodomercurates amorphes obtenus dans les réactions ont la même composition". Toutefois, comme le remarque GALLAIS (19) "les conditions de préparation un peu particulières s'éloignent de celles qui sont réalisées habituellement".

Toutes ces formules répondent au type général déjà indiqué par PRESCOTT, puis GORDIN (22):



Autrement dit, une molécule d'alcaloïde monobasique est toujours liée à I HI. L'analogie des formules des iodomercurates d'alcaloïdes et des periodures est donc frappante; comme nous l'écrivons p. I3 la formule générale des periodures est :



et les iodomercurates peuvent être considérés comme l'iodhydrate d'alcaloïde uni à un certain nombre de molécules d'iodure mercurique.

C'est pourquoi GORDIN (22)(23) a pu appliquer le même dosage alcalimétrique après précipitation par un réactif iodoioduré (voir p.I3) et après précipitation par l'iodomercurate de potassium.

Mettant, à son tour, à profit cette liaison équimoléculaire d'alcaloïde et d'acide iodhydrique, MARICQ (45)(46)(47) établit un dosage potentiométrique particulièrement satisfaisant: l'alcaloïde est précipité, dans des conditions soigneusement établies, à l'aide d'un réactif contenant des quantités de Hg I_2 et KI se correspondant exactement (4,50 g de KI, soit 0,025 mol.gramme, sont dissous dans 100 cm³ d'eau distillée, puis additionnés de 6 g de Hg I_2 (léger excès, puisque le chiffre théorique serait 5,68 g). Agiter. Diluer à 500 cm³. Filtrer après 15 h. de repos pour séparer l'excès de Hg I_2 . La solution est 0,05 N en KI); puis l'excès d'iodomercurate est titré potentiométriquement par le chlorure mercurique.

Du résultat obtenu on déduit directement la quantité d'alcaloïde précipitée en tenant compte du poids moléculaire de l'alcaloïde et de sa mono ou bibasicité.

Mais comme les 4 types de formules de FRANCOIS et BLANC se confondent dans ce dosage puisqu'une molécule d'alcaloïde monobasique amène toujours la disparition d'une molécule de HI, il est difficile de dire si les précipités ont exactement ces formules; MARICQ écrit d'ailleurs: "l'iodomercurate de morphine est identique - du moins par l'acide iodhydrique fixé - à celui préparé à l'état cristallisé par FRANCOIS et BLANC" (46) et "on peut présumer que l'iodomercurate de quinine est identique à l'iodomercurate préparé par FRANCOIS et BLANC." (47).

MARICQ ayant réussi à obtenir une précipitation quantitative et fidèle des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état amorphe, GALLAIS (19) lui emprunte son réactif et ses conditions opératoires pour établir un dosage volumétrique d'alcaloïdes en titrant l'excès d'iodomercurate par argentimétrie et par iodométrie. La seule modification apportée par l'auteur consiste dans un changement de titre du réactif qu'il dilue au demi, le rendant ainsi 0,025 N en KI.

WACHSMUTH (76) réalise les mêmes conditions de précipitation et titre l'excès d'iodomercurate, après l'avoir oxydé par l'eau de brome. L'application de la méthode au dosage de la morphine ne fournit cependant de résultats exacts qu'en adoptant une formule empirique, la morphine entraînant I/8 en moins de la quantité d'iode théorique.

Au lieu de déduire la composition du précipité de la quantité de réactif disparu, IONESCO-MATIU et VARCOVICI (33) dissolvent l'iodomercurate d'alcaloïde dans un mélange oxydant et dosent le mercure. Leur technique complète donc utilement les méthodes précédentes qui s'adressaient à l'iode lié à l'alcaloïde dans l'iodomercurate et laissaient de côté le mercure.

Le réactif utilisé par les auteurs contient 15 g. de HgI_2 pour 10 g de KI. Les résultats trouvés sont assez voisins des quantités de mercure théoriques calculées en admettant comme formules probables : le type I de FRANCOIS et BLANC pour l'aconitine, la papavérine, la vératrine, et l'émétine, et le type III pour l'atropine, la brucine, la narcotine.

ROJAHN et SEIFERT (62) s'adressent également à une détermination du mercure (par voie colorimétrique) pour doser la strychnine et l'émétine.

Les méthodes de dosage que nous venons de citer et qui s'adressent à des iodomercurates amorphes ont été établies après que FRANCOIS et BLANC eussent donné les formules des iodomercurates d'alcaloïdes cristallisés. Comme nous l'avons indiqué, les auteurs se référent à ces formules. Mais il faut reconnaître que l'analyse complète des iodomercurates amorphes n'a pas été reprise depuis GORDIN (22). Il est possible que leur composition soit identique à celle des iodomercurates cristallisés, mais les conditions très exactes nécessaires pour obtenir des résultats concordants soit en

HI soit en Hg suivant les auteurs laisse à penser qu'une analyse totale des iodomercurates apporterait au moins une confirmation de l'identité des précipités cristallisés et amorphes.

Application aux drogues et préparations:

Les méthodes que nous avons indiquées ont servi à l'analyse des drogues et de leurs préparations, l'alcaloïde étant d'abord purifié par extraction, et ensuite précipité à l'état d'iodomercurate.

Mais il convient de réserver une place à part à la méthode de DEBREUILLE (8) dont il a déjà été question p. 26 - , en raison de son intérêt pratique; elle figure d'ailleurs dans le Codex de 1949.

DEBREUILLE, utilisant le réactif de MAYER dilué au dixième, détermine pour chaque alcaloïde la quantité précipitée par 1 cm³ de réactif. (Ce sont les coefficients correspondant au réactif non dilué que nous avons cités p. 20). Cette détermination se fait en cherchant la quantité de réactif qu'il faut ajouter à une solution de concentration connue en alcaloïde pour que le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Ces coefficients sont plus ou moins modifiés lorsque l'auteur opère sur des préparations, car de nombreux facteurs interviennent dans la précipitation; mais ces coefficients, dans des conditions bien précises, permettent de reconnaître si une préparation a le titre exigé: on ajoute à la préparation (privée d'alcool éventuellement, et mise en solution dans de l'eau chlorhydrique à 1 p. 100) une quantité de réactif un peu inférieure à celle qui précipiterait la totalité des alcaloïdes qu'elle devrait contenir. Après filtration, le réactif donnera à nouveau un précipité, ou un louche, si la préparation a le titre minimum exigé.

Ce sont de tels essais, garantissant un minimum d'alcaloïdes (encore appelés essais limites) que le Codex a retenus pour quelques préparations.

Si on ajoutait à une préparation une quantité de réactif un peu supérieure à celle qui est nécessaire pour précipiter la totalité des alcaloïdes, le filtrat évidemment ne donnerait plus de précipité par

addition ultérieure de réactif.

On peut ainsi, par deux essais judicieusement choisis, encadrer d'assez près le titre de la préparation à examiner.

La méthode de DEBREVILLE, qui est très rapide, rend donc de grands services pour contrôler la valeur d'une préparation galénique. Elle a même été adaptée à un dosage exact. (52).

Extraction des alcaloïdes:

L'extraction des alcaloïdes au moyen du réactif iodomercurique a été préconisée depuis longtemps, mais ici, comme pour l'utilisation du réactif iodoioduré, DRAGENDORFF (12) émet des restrictions dans le domaine toxicologique, où le matériel est souvent putréfié: "Je ne crois pas devoir recommander ce réactif, dit-il, pour isoler les alcaloïdes des matières organiques. MAYER affirme, il est vrai, que les corps étrangers n'entravent pas la précipitation"; toutefois l'ammoniaque, l'alcool, l'acide acétique peuvent modifier la précipitation, et "je suis sûr que le nombre de ces derniers corps est plus considérable encore. Le précipité n'est du reste stable qu'avec quelques alcaloïdes".

Voici la méthode qu'ont proposée GRANDVAL et LAJOUX (27) pour utiliser les iodomercurates dans l'extraction et le dosage des alcaloïdes: la drogue est triturée avec du sous-acétate de plomb, dont l'excès est enlevé par de l'acide sulfurique dilué. Dans le filtrat, les alcaloïdes sont précipités par le réactif de VALSER. Pour extraire l'alcaloïde du précipité, on peut soit démolir la combinaison par un excès de KCN (qui s'empare de Hg) et une petite quantité de soude (qui fixe l'acide iodhydrique), et l'alcaloïde passe dans l'éther par agitation avec ce solvant, soit précipiter le mercure par le sulfure de sodium puis faire passer l'alcaloïde dans l'éther après avoir rendu la solution alcaline.

L'alcaloïde est transformé en sel pour le purifier, puis pesé.

La méthode ne convient pas à la plupart des alcaloïdes liquides et à l'atropine, car le réactif de VALSER précipiterait mal ces alcaloïdes.

C- IODURE DE CADMIUM. IODURE DOUBLE DE CADMIUM
ET DE POTASSIUM, REACTIF DE MARME.

L'iodure de cadmium, contrairement à la plupart des autres iodures métalliques est soluble dans l'eau; il n'est donc pas nécessaire d'employer l'iodure de potassium pour le solubiliser. Or, l'iodure de cadmium donne un précipité avec les alcaloïdes, sa solution aqueuse peut être considérée comme un réactif général des alcaloïdes.

C'est certainement TARDIVI (70) qui a consacré à ce réactif l'étude la plus importante, mais la similitude des précipitations obtenues avec l'iodure de cadmium seul et l'iodure de cadmium associé à l'iodure de potassium nous permet de les examiner ensemble.

L'association iodure de cadmium - iodure de potassium, est connue surtout sous le nom de réactif de MARME (49), que son auteur préparait ainsi: il saturait d'iodure de cadmium une solution concentrée bouillante de KI, puis ajoutait un volume égal de solution de KI saturée. Le réactif qui se conserve longtemps intact devient instable par dilution.

Mais la composition du réactif n'est guère précisée, aussi LEPAGE (42) a-t-il préféré indiquer les quantités à employer:

1 g KI + 1 g Cd I₂ sont dissous dans 20 g d'eau,
et cette solution porte le nom de réactif de LEPAGE.

Quels avantages présente l'association CdI₂ + KI sur CdI₂ seul? Si pour LEPAGE la solution de CdI₂ à 10 p. 100 donne les mêmes résultats que l'association, TARDIVI indique que la présence de KI favorise la réaction, la rend plus rapide. Cet avantage explique-t-il la préférence générale pour l'association et la méconnaissance de la solution de CdI₂ seul? ou plutôt ne serait-ce pas la similitude de composition avec les réactifs analogues à base de HgI₂ ou BiI₃ qui lui vaut son maintien parmi les réactifs généraux bien souvent au détriment d'un réactif plus simple? Peut-être pas, car LEFEBVRE (41), contrairement à ses prédécesseurs, conclut de ses expériences qu'en associant l'iodure de potassium à l'iodure de cadmium on rend le réactif cadmique plus sensible.

A vrai dire, le réactif de MARME a été beaucoup moins étudié que les réactifs que nous avons déjà cités, et aus-

si moins utilisé; nous allons en voir les raisons.

Recherche des alcaloïdes - Sensibilité:

Si on ajoute goutte à goutte le réactif à une solution d'alcaloïde, le louche qui apparaît lors des affusions disparaît par agitation jusqu'à ce que soit obtenu un précipité stable. C'est donc que le précipité est soluble dans le milieu aqueux où il se forme. Cette solubilité partielle du précipité constitue la grande infériorité du réactif cadmique vis-à-vis des réactifs iodo-ioduré, iodomercurique et aussi iodobismuthique (que nous verrons p. 32).

Et voici ce qu'écrit TARDIVI (70): "Le manque de sensibilité du réactif résulte de cette solubilité qui retarde l'apparition du précipité, celui-ci ne devient persistant qu'à l'instant même où il sature la totalité du volume en expérience. Le véhicule se sature tout d'abord d'une certaine quantité du composé qui y prend naissance. Cette quantité dissoute, que j'ai dénommée coefficient correctif, ne cesse de diminuer sous l'action d'une addition continue de cadmium". Nous insistons sur cette particularité de la précipitation par le réactif cadmique parce que nous la retrouvons avec le réactif iodostibinique auquel nous avons consacré nos recherches expérimentales.

Le réactif permettrait de déceler la plupart des alcaloïdes à la dilution 1/10.000 (49) (I2), mais il serait peu sensible vis-à-vis de l'atropine suivant DRAGENDORFF (I2) et vis-à-vis de la morphine suivant DUQUENOIS (I3). Quant aux solutions diluées de caféine, théobromine et colchicine, elles ne précipiteraient pas avec le réactif (I2). La précipitation qui se fait le plus souvent en milieu neutre est favorisée, pour certains alcaloïdes, par une légère acidité (49) (70) (4I).

Les précipités obtenus sont blancs et floconneux au moment de la précipitation, ultérieurement ils deviennent cristallins. Ils sont partiellement solubles dans l'eau, comme nous l'avons vu, insolubles dans l'alcool et l'éther (4I).

Caractérisation des alcaloïdes:

Certains alcaloïdes, en particulier la morphine

donnent avec le réactif iodocadmique des cristallisations caractéristiques (73) (75) (83) (31).

Dosage des alcaloïdes:

LEFEBVRE (41) estime qu'un dosage exact des alcaloïdes à l'aide du réactif cadmique est difficile pour ne pas dire impossible en raison de la solubilité des iodocadmiates d'alcaloïdes et aussi des conditions bien précises qu'il faudrait réaliser pour chaque alcaloïde d'après les expériences de TARDIVI (70). En fait, nous n'avons pas trouvé dans nos recherches bibliographiques de dosages d'alcaloïdes par ce réactif.

Il ne faudrait pas croire cependant que les précipités obtenus à l'aide de ce réactif ne répondent pas à des formules bien définies. Voici la composition qui a été attribuée aux iodocadmiates d'alcaloïdes:

Ils répondent, suivant TARDIVI (70) à la formule générale:

$CdI_2 \cdot (Alc.HI)_n$ lorsque l'alcaloïde est monobasique,
 $CdI_2 \cdot Alc. 2HI$ lorsque l'alcaloïde est bibasique.

n a la valeur 1 ou 2 quand la précipitation se fait avec le réactif contenant $CdI_2 + KI$, et 1, 2 ou 4 quand on emploie l'iodure de cadmium seul.

Un alcaloïde se conduit de façon toute particulière, c'est l'atropine. Cet alcaloïde ne fournit pas de précipité contenant de l'iodure de cadmium, il donne un iodhydrate simple de formule $Alc.HI$ aussi bien en présence de CdI_2 seul qu'en présence de $CdI_2 + KI$.

DUQUENOIS (13) qui a consacré aux combinaisons de l'iodure de cadmium avec les alcaloïdes une étude détaillée, apporte sur la constitution de ces combinaisons une précision qui manque encore dans la formule des précipités obtenus avec les autres réactifs.

Nous retiendrons de cette étude les résultats suivants:

I) D'abord, "iodocadmiates" (ou mieux cadmo-iodures) "iodomercurates", "iodobismuthates" doivent être considérés comme des complexes plutôt que comme des sels doubles.

Si nous n'avons pas osé nous-même employer cette dénomination pour l'ensemble de notre travail, c'est par-

ce qu'elle nous paraissait devoir exiger un appui chimique qui sortait du cadre de nos recherches.

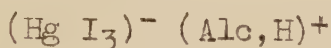
2) L'analyse des précipités (qui ont été lavés et recristallisés) révèle 2 types de complexes alcaloïdiques (A = alcaloïde) ;

$[CdI_3]$ AH (ex: cadmo-iodure de strychnine)

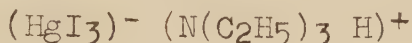
$[CdI_4]$ (AH)₂ (ex: cadmoiodure de brucine).

3) La plupart des complexes sont imparfaits; toutefois la quinine, la cocaïne et la morphine donnent des complexes parfaits où les réactions du cadmium et de l'iode sont négatives, donc l'alcaloïde est hors du complexe et tout l'iode est dans l'anion.

On voit toute l'importance analytique d'une telle constitution. C'est pourquoi, ne pouvant examiner la question de près, nous n'avons pas cité au cours de notre étude du réactif iodomercurique les considérations théoriques que GALLAIS (19) inscrivait à la fin de sa thèse et qui nous paraissent fort intéressantes: les iodomercures d'alcaloïdes sont des mercuritriiodures dont la formule serait:



c'est-à-dire comparable à celle d'un mercuritriiodure d'amine:



Les précipités obtenus avec les réactifs iodocadmique et iodomercurique seraient donc tout-à-fait analogues.

4) Les sels d'ammonium quaternaires, les amines aromatiques, des aminoalcools, les pyrazolones donnent un précipité avec le réactif. (I2) (I3).

Application aux préparations galéniques:

LEPAGE (43) a utilisé le réactif cadmique pour l'essai rapide des préparations galéniques: si le produit examiné donne un trouble avec le réactif dans des conditions bien précises, il est de bonne qualité, il contient la quantité requise d'alcaloïde. Mais, dit l'auteur, "il est important de conserver exactement les rapports indiqués entre la proportion d'eau et de médicament".

Ce dosage limite, qui date de 1875, ressemble donc beaucoup à celui que DEPREUILLE a préconisé à l'aide du réactif iodomercurique (p. 26).

Extraction des alcaloïdes:

L'extraction des alcaloïdes à partir des iococadmiates a été indiquée par MARME (49).

D - IODURE DOUBLE DE BISMUTH ET DE POTASSIUM - REACTIF DE DRAGENDORFF.

L'iodure de bismuth (comme l'iodure d'arsenic, l'iodure d'antimoine et l'iodure de fer) est soluble dans l'éther. WACHSMUTH (77)(82) s'est adressé à ces solutions éthérées d'iodures métalliques pour rechercher les alcaloïdes en raison de leur grande sensibilité. Ayant étudié particulièrement l'iodure d'antimoine, c'est à propos de ce réactif que nous parlerons de l'iodure de bismuth.

L'association iodure de bismuth-iodure de potassium est connue sous le nom de réactif de DRAGENDORFF (II). DRAGENDORFF prépare son réactif en dissolvant à saturation de l'iodure de bismuth dans une solution concentrée et chaude de KI. Le liquide est décanté et mélangé encore chaud à un volume égal d'une solution concentrée de KI. Beaucoup d'autres formules ont été proposées et LEFEBVRE (4I) en a fait une étude critique détaillée.

Recherche des alcaloïdes - Sensibilité:

L'emploi de ce réactif est délicat, aussi convient-il de faire un choix parmi les modes de préparation de ce réactif pour réaliser les meilleures conditions de précipitation, et on doit ajouter le réactif à la solution alcaloïdique acidifiée par H_2SO_4 de préférence à HCl (4I).

Le réactif donne avec la plupart des alcaloïdes des précipités rouge-orangé amorphes. Sa sensibilité varie avec la formule du réactif utilisé. LEFEBVRE (4I) indique, par exemple, (pour son réactif) une sensibilité de 1/30.000 pour l'atropine, 1/200.000 pour la pilocarpine, 1/400.000 pour la spartéine.

Le réactif précipite aussi antipyrine, pyramidon, véronal.. (I8).

Caractérisation des alcaloïdes:

MAURAIN (50) caractérise à l'aide du réactif iodo-bismuthique les alcaloïdes suivants: caféine, théobromine, hydrastinine, nicotine, tandis que WIEDERKEHR (87) note: apomorphine, arécoline, caféine, théobromine, théophylline, éphédrine.

Dosage des alcaloïdes:

Nous n'avons pas trouvé de dosages d'alcaloïdes à l'aide de ce réactif, LEFEBVRE (41), d'ailleurs, le juge impropre à cet emploi et signale une seule tentative dans ce but; d'autre part, TARDIVI (70) avait remarqué que les précipités alcaloïdiques étaient accompagnés d'une précipitation simultanée de BiI_3 provenant d'une dissociation du réactif et de l'ioduré double de bismuth et d'alcaloïde.

Des précipités de composition définie ont toutefois été obtenus à l'état cristallisé par FRANCOIS et BLANC (18). Ces auteurs ont utilisé pour leurs recherches trois réactifs différents, deux acides à base de sous-nitrate ou de carbonate de bismuth et un neutre à base de bismuth.

Les précipités cristallisés répondent à la formule générale:



confirmant ainsi les formules de PRESCOTT. (60)

Extraction des alcaloïdes:

Voici comment la décrit LEFEBVRE (41): "On décompose le précipité par un excès d'une solution d'ammoniaque étendue, de soude ou de carbonate de soude et on agite la liqueur blanchâtre obtenue avec un dissolvant qui retire l'alcaloïde du mélange aqueux. L'alcaloïde obtenu sera d'autant plus pur qu'on aura décomposé plus rapidement la combinaison bismuthique. Les précipités ne sont pas, en effet, très stables, moins encore que ceux obtenus avec les autres réactifs à base d'iodures doubles, ce qui rend difficile et peu pratique cette régénération. Et DRAGENDORFF (12) est encore plus catégorique: "Ce réactif ne se prête pas à la régénération des alcaloïdes, moins encore à la séparation des alcaloïdes des matières organiques, car les précipités sont encore moins stables". Il avait pourtant indiqué auparavant (11) une récupération possible de l'alcaloïde justement par la méthode décrite par LEFEBVRE.

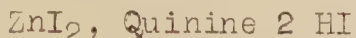
E - IODURE DOUBLE DE ZINC ET DE POTASSIUM -
REACTIF DE DRAGENDORFF.

DRAGENDORFF (12) a préparé un réactif iodozincique donnant un précipité avec quelques alcaloïdes, notamment strychnine, brucine, quinine, utilisés à des dilutions

variant de 1/3.000 à 1/6.000.

Les précipités obtenus sont cristallisés dès le début ou le deviennent très rapidement; ils sont blancs au moment de leur formation, puis se colorent peu à peu en jaune.

DANET (7) a indiqué la formule des iodozincates de quinine et de codéine:

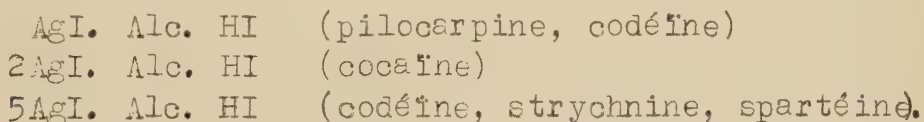


F - IODURE DOUBLE D'ARGENT ET DE POTASSIUM -
REACTIF DE WACHSMUTH.

WACHSMUTH (79) a obtenu un réactif très sensible en dissolvant de l'iodure d'argent dans une solution concentrée de KI. Le réactif peut également se préparer à partir de nitrate d'argent; c'est la formule que WIEDERKEHR (87) avait déjà adoptée pour l'identification microcristalline de trois alcaloïdes: l'éphédrine, l'hydrastinine, la pilocarpine.

Il est à noter que la caféine et la théobromine ne précipitent pas avec le réactif iodoargentique.

Les iodoargentates d'alcaloïdes appartiennent à trois types, indépendamment du caractère mono et bibasique de l'alcaloïde:



G - IODURE D'ANTIMOINE - REACTIF DE WACHSMUTH -
IODURE DOUBLE D'ANTIMOINE ET DE POTASSIUM
REACTIF DE CAILLE ET VIEL.

/L'iodure d'antimoine dissous dans l'éther constitue
un réactif très sensible des alcaloïdes. WACHSMUTH (77)
(82) avait obtenu des précipités abondants en ajoutant
à une solution éthérée d'alcaloïde des solutions éthé-

rées de chlorures de bismuth, de mercure, de zinc ou d'antimoine; en opérant dans des conditions identiques, mais avec les iodures métalliques (lorsqu'ils sont solubles dans l'éther) au lieu des chlorures, l'auteur prépare des réactifs encore plus sensibles. Alors que les réactifs iodomercurique et iodobismuthique ont une sensibilité dépassant rarement $1/200.000$, les réactifs éthérés à l'iode de bismuth ou d'antimoine ont une sensibilité comprise entre $1/2.000.000$ et $1/7.000.000$.

Lorsque la réaction se fait sur les sels d'alcaloïdes, mis alors en solution alcoolique, la sensibilité diminue mais reste presque toujours supérieure à $1/100.000$.

De tels réactifs éthérés présentent donc déjà au point de vue qualitatif le grand avantage d'une extrême sensibilité. De plus, alors que la solubilité, l'instabilité de certains iodures doubles d'alcaloïdes limitent beaucoup l'emploi quantitatif de quelques réactifs aqueux, en milieu éthéré, au contraire, l'insolubilité totale du précipité rend toute détermination aisée.

Le réactif iodostibinique de WACHSMUTH (82) se prépare d'une façon différente suivant qu'il est destiné à la recherche ou au dosage des alcaloïdes. Pour la recherche on ajoute à une petite quantité d'iode d'antimoine (ou d'iode de bismuth pour préparer un réactif iodobismuthique) - soit 20 à 50 mg - un ou deux cm^3 d'alcool. Après quelques minutes, diluer avec 10 à 20 volumes d'éther, filtrer. On ajoute à la solution d'alcaloïde $1/10$ à $1/20$ de son volume de réactif.

Pour le dosage des alcaloïdes on met en suspension 0,20 g d'iode d'antimoine dans 5 cm^3 d'alcool. Après quelques minutes on ajoute 10 cm^3 d'éther, et on filtre. L'alcaloïde est dissous dans 10 à 40 cm^3 d'éther; on ajoute lentement et en agitant une quantité de réactif suffisante pour colorer en jaune pâle la solution surnageante. On complète à 100 cm^3 environ avec de l'éther, on recueille le précipité sur Iéna G4, on lave à l'éther, on essore et on sèche à 50° environ.

Le précipité est jaune canari dans le cas des iodostibinates et orangé rouge dans le cas des iodobismuthates.

Lorsqu'on utilise une solution d'alcaloïde (base) dans l'éther, les précipités d'iodostibinates répondent à la formule générale:

Alc. SbI_3 pour les alcaloïdes monobasiques,

Alc. 2SbI_3 pour les alcaloïdes bibasiques.

Lorsqu'on utilise une solution de sel d'alcaloïde dans l'alcool, les précipités d'iodostibinates répondent à la formule générale:

Alc. $\text{SbI}_3 \cdot \text{HI}$ pour les alcaloïdes monobasiques,

Alc. $\text{SbI}_3 \cdot 2\text{HI}$ pour les alcaloïdes bibasiques.

C'est-à-dire que les précipités obtenus à partir des sels d'alcaloïdes contiennent dans leur formule un, deux HI supplémentaires.

L'auteur signale, pourtant, qu'il y a quelques exceptions aux formules.

A l'état de bases, cocaïne, codéine, papavérine, morphine et brucine fixent un SbI_3 , tandis que quinine et quinidine fixent 2 SbI_3 .

A l'état de sels, cocaïne, codéine, papavérine et strychnine fixent $\text{SbI}_3 \cdot \text{HI}$, tandis que quinine et spartéine fixent $\text{SbI}_3 \cdot 2\text{HI}$.

Le réactif de WACHSMUTH permet aussi le dosage des substances suivantes: Chlorure de choline (3 choline. 2 SbI_4), chlorure d'acétylcholine (3 acétylcholine. 2 SbI_4), nicotinamide (3 nicotinamide. 2 SbI_4), chlorhydrate d'aneurine (aneurine 2 $\text{SbI}_3 \cdot 2\text{HI}$).

Nous noterons, enfin, que l'alcaloïde engagé dans la combinaison métallique s'en extrait facilement.

L'association de l'iodure d'antimoine avec l'iodure de potassium a été proposée pour la première fois par DRAGENDORFF (II), mais il l'a trouvée moins sensible que l'association iodure de bismuth-iodure de potassium, et il ne l'a pas utilisée. CAILLE et VIEL (2) pouvaient donc, soixante années plus tard, écrire que le réactif iodo-antimonique dont ils avaient fixé la composition était vraiment un nouveau réactif des alcaloïdes.

Le réactif de CAILLE et VIEL contient :

Sb ₂ O ₃ ou SbCl ₃	5 g
HCl (d=1,123)	20 cm ³
KI	40 g
eau distillée q.s.	100 cm ³ (x)

L'iodure de potassium peut être remplacé par une quantité chimiquement équivalente de NaI, NH₄I ou LiI. L'antimoine se trouve dans le réactif à l'état de triiodure.

Recherche des alcaloïdes. Sensibilité:

Les indications données par CAILLE et VIEL (2) sur la recherche des alcaloïdes et la sensibilité du réactif varient quelque peu suivant leurs publications:

C'est ainsi qu'ils indiquent (2) d'une part, le mode opératoire suivant pour rechercher les alcaloïdes : Ajouter à 4 cm³ de réactif 1 cm³ de solution d'alcaloïde dans HCl à 1/5, puis quelques gouttes de solution récente neutre de sulfite neutre de sodium à 1/100, il se forme un précipité jaune d'or; et, d'autre part: on emploiera une solution d'alcaloïde dans HCl à 1/10, " c'est dans un tel milieu que le réactif devra être utilisé."

La sensibilité du réactif vis-à-vis de la quinine est indiquée tantôt comme étant 1/100.000 et tantôt 1/200.000 (2) (3).

Le réactif précipite, en outre: toluidines, diméthylaniline aniline, mais le précipité formé se dissout davantage au fur et à mesure que la molécule se simplifie: il s'ensuit que la précipitation de l'amidopyrine, de l'antipyrine et de l'urotropine n'a lieu qu'en milieu relativement concentré, et les amines grasses ne précipitent qu'en solution à 50 p.100 au moins, mais alors le précipité se forme d'emblée cristallisé. Donc, à mesure que la solubilité des précipités croît, la tendance à cristalliser augmente.

Pratiquement, lorsque les concentrations sont inférieures à 1/500, (ou 1/2000, suivant les publications (2)(3) , le réactif ne précipite que les alcaloïdes.

CAILLE et VIEL (3) ont pu, inversement, déceler l'an-

(x) Nous indiquerons le mode de préparation du réactif lors de l'exposé de nos recherches personnelles, (p. 45).

timoine au moyen d'un réactif chlorhydrique contenant de l'iodure de potassium et de la quinine ou de l'antipyrine.

CAILLE et VIEL n'ont indiqué ni caractérisation d'alcaloïdes ni dosages au moyen du réactif iodostibinique.

Composition des précipités alcaloïdiques obtenus avec le réactif:

Les précipités jaunes et amorphes renferment, outre l'alcaloïde de l'iode et de l'antimoine; ce sont donc, disent CAILLE et VIEL (2), "des iodures doubles d'antimoine et d'alcaloïdes ou iodostibinates", voisins des iodomercurates et iodobismuthates.

Ces auteurs en ont d'ailleurs préparé un certain nombre à l'état cristallisé (ceux de pyridine, quinoléine, quinine, cinchonine, émétine, strychnine, morphine, caféine; théobromine), et l'analyse s'accorde avec la formule calculée: $\text{Alc.SbI}_3 \cdot 2\text{HI}$ dans les deux exemples cités, la quinine et la quinoléine.

D'autre part les précipités, qui sont vraisemblablement des iodostibinates, ont pu être transformés en iodomercurates cristallisés (4).

Pour obtenir des précipités cristallisés, CAILLE et VIEL se sont inspirés de la méthode que FRANCOIS et BLANC ont indiquée pour préparer des iodomercurates d'alcaloïdes cristallisés (et que nous avons citée p.23): ils mélangent, à une température de 95°, le réactif et la solution chlorhydrique d'alcaloïde, dont la concentration est telle qu'à aucun moment n'apparaisse de précipité; après addition de sulfite de sodium, la solution est mise à refroidir pendant 24 heures dans une caisse contenant de la sciure chaude. Les cristaux, qui sont jaune d'or ou rougeâtres, sont essorés, séchés, puis abandonnés sous cloche contenant de la soude afin d'enlever l'acide qui les imprègne, et enfin séchés sur acide sulfurique. Ces cristaux sont très stables et ne s'altèrent pas par chauffage de plusieurs heures à 60°.

Extraction des alcaloïdes:

Les précipités sont décomposables par un alcali. L'alcaloïde mis en liberté est extrait par le chloroforme. Son identification montre qu'il n'a pas été altéré par le réactif (2).

Il nous a paru intéressant de citer, à propos du réactif à base d'iodure d'antimoine, les autres réactifs d'alcaloïdes qui sont à base d'autres sels d'antimoine, ce qui montrera le rôle joué par l'antimoine comme réactif des alcaloïdes.

Chlorure d'antimoine. - Le chlorure d'antimoine en solution chlorhydrique précipite un certain nombre d'alcaloïdes (GODEFROY, d'après LEFEBVRE (41) et SMITH (67); en solution étherée, il donne des composés d'addition cristallins (WACHSMUTH (77) (82)).

Acide phosphoantimonique. - Le réactif de SCHULTZE (65) s'obtient en ajoutant goutte à goutte du perchlorure d'antimoine dans une solution aqueuse d'acide phosphorique, suivant l'auteur, ou de phosphate de sodium, suivant DRAGENDORFF (12).

Les précipités sont blanchâtres, sauf quelques exceptions où la coloration peut alors servir de caractérisation de l'alcaloïde; tel est le cas de la brucine qui donne un beau précipité rouge.

Le réactif possède sa plus grande sensibilité vis-à-vis de la strychnine et de la narcotine.

Les solutions au millième de caféine ne donnent rien, celles de théobromine un faible trouble. La morphine à dilution supérieure au millième ne donne également aucun trouble (65).

Sulfoantimoniate de sodium ou sel de SCHLIPPE. Ce réactif a été recommandé par PALM (56). En solutions diluées et neutres les précipités obtenus sont incolores au début, puis deviennent plus ou moins jaunâtres; dans les solutions concentrées la coloration jaune est immédiate et peut aller jusqu'au brun rouge.

Un léger chauffage et l'addition d'alcool favorisent la précipitation. Un excès de réactif redissout en général le précipité (mais l'auteur note que celui de strychnine ne se dissout pas). Le réactif serait sensible, mais les limites de sensibilité ne sont pas données. La précipitation n'est complète qu'en solutions diluées (sauf pour la strychnine).

A part quelques exceptions (ex. brucine), les pré-

cipités sont amorphes.

Les acides dilués ne permettent pas de retirer de ces précipités la totalité des alcaloïdes.

H - IODURES DIVERS :

L'iodure de platine et l'iodure d'or associés à l'iodure de potassium ont été préconisés comme réactifs des alcaloïdes (d'après DRAGENDORFF (12) mais ils n'ont évidemment aucun intérêt pratique.

Le chlorure ferrique et le nitrate de cobalt associés à l'iodure de potassium ont été utilisés par WIEDERKEHR (87) pour des microcristallisations.

L'association du sulfate de cuivre et de l'iodure de sodium constitue un réactif iodo-cuivreur que PERONNET et GUENIN (59) ont essayé sur les alcaloïdes. Les précipités obtenus sont blancs jaunâtres ou bruns. La réaction a lieu en général en milieu neutre, mais quelques alcaloïdes exigent la présence de HCl dilué (ex: colchicine).

La caféine et la théobromine ne donnent aucun précipité.

La sensibilité du réactif est inférieure à celle du réactif iodoioduré (ex: I/1000 pour l'atropine contre I/12.000; I/500, pour la morphine contre I/3000) sauf pour deux alcaloïdes, la quinine et la spartéine vis-à-vis desquels la sensibilité est respectivement 5 fois et 2 fois supérieure à celle du réactif iodoioduré.

L'analyse de certains précipités a révélé la présence de cuivre, donc la formation probable d'iodures doubles de cuivre et d'alcaloïde, mais l'instabilité des combinaisons formées n'a pas permis à PERONNET et GUENIN de fixer leur constitution exacte.

L'association du sulfate de thallium à une solution iodoiodurée a été utilisée par WACHSMUTH (81) comme réactif des alcaloïdes.

La particularité de ce réactif réside dans sa composition: alors que dans tous les réactifs examinés précédemment le sel métallique était associé à l'iodure de potassium (ou de sodium) seul, ici, il est associé à de

l'iodure de potassium et de l'iode; l'iodure de potassium est, en effet, incapable de constituer avec le thallium un réactif des alcaloïdes; WACHSMUTH pense que l'iode est nécessaire pour transformer le sel thalleux en sel thallique.

Le précipité obtenu est cristallin dès sa formation pour quelques alcaloïdes (ex: cocaïne, codéine, strychnine), et il prend aisément la forme cristalline dans les autres cas si la réaction a lieu en milieu alcoolique ou acétonique.

Le réactif ne précipite pas la caféine, mais précipite l'antipyrine, la novocaïne, le pyramidon, l'urotropine.

La formation du précipité peut être utilisée indifféremment soit pour déceler un alcaloïde, soit pour caractériser le thallium, tout comme la réaction entre iodure d'antimoine et alcaloïdes a servi à CAILLE et VIEL à rechercher les alcaloïdes ou l'antimoine (p.37-38).

Les iodothallates cristallisés que WACHSMUTH a analysés (iodothallates de cocaïne, strychnine, codéine, pilocarpine, atropine) répondent à la formule:



Notons, enfin, qu'il est facile de régénérer l'alcaloïde à partir de la combinaison obtenue.

WACHSMUTH n'a pas indiqué de dosage au moyen de ce réactif mais "il ne paraît pas douteux, dit-il, que la réaction puisse servir à des déterminations quantitatives de sels de thallium et d'alcaloïdes".

Arrivé au terme de notre étude des réactifs iodurés des alcaloïdes, nous retiendrons dans un coup d'oeil d'ensemble les observations qui présentent le plus d'intérêt pour notre étude expérimentale:

1) La préparation de ces réactifs est en général simple, cependant le réactif bismuthique demande des précautions, si bien que diverses formules sont utilisées; nous verrons que le réactif à l'antimoine (qui ressemble d'ailleurs au réactif au bismuth à plusieurs points de vue) demande certaines précautions dans sa préparation.

2) La plupart des réactifs sont très stables; cependant, quelques formules de réactif bismuthique ne se prêtent pas à une bonne conservation du réactif; le réactif iodostibinique s'altérerait également s'il n'était conservé dans certaines conditions.

3) Le pouvoir précipitant des réactifs n'est pas limité aux alcaloïdes. Il faut souvent tenir compte de la présence possible de substances protéiques complexes (albumines, peptones...). Nous ne dirons pas que la précipitation de bases azotées diverses, plus spécialement étudiée avec certains réactifs, soit un inconvénient, au contraire, le même réactif peut servir à double fin, et nous en avons profité - à l'exemple de CAILLE et VIEL et de WACHSMUTH - pour ajouter à notre étude des iodostibinates d'alcaloïdes quelques autres combinaisons.

4) Les combinaisons alcaloïdiques obtenues sont, en général, pratiquement insolubles dans le milieu où elles se forment; il y a des exceptions: les iodostibinates devront être cités à côté des iodocadmiates.

5) La caféine tient une place à part (avec la théobromine et souvent la colchicine) se distinguant des autres alcaloïdes par son peu de réactivité, mais le réactif iodostibinique est très sensible vis-à-vis de la caféine.

6) Tous les réactifs généraux étudiés conviennent pour la recherche des alcaloïdes. Certains se prêtent en outre à une caractérisation et à un dosage. Les iodocadmiates et les iodobismuthates n'ont pu servir à une détermination quantitative.

7) Il existe une grande similitude de composition des combinaisons obtenues avec les divers réactifs, nous les rappellerons brièvement:

Combinaisons iodées	I_n	$(Alc.HI)_m$	$n= 1 \text{ à } 8$	$m=1,2$
" iodomercuriques	$(HgI_2)_n$	$(Alc.HI)_m$	$n= 1,2,3$	$m=1,2$
" iodocadmiques	CdI_2	$(Alc.HI)_m$		$m=1,2$
" iodobismuthiques	$(BiI_3)_n$	$(Alc.HI)_m$		
" iodozinciques	ZnI_2	$(Alc.HI)_m$		$m=1,2$
" iodoargentiques	$(AgI)_n$	$Alc.HI$	$n=1,2,5$	
" iodostibiniques	SbI_3	$Alc.HI$		
" iodothalliques	TlI_3	$Alc.HI$		

Après les periodures qui sont très nombreux, les combinaisons mercuriques apparaissent comme les plus variées; les combinaisons argentiques s'en rapprochent par les 3 indices affectant la molécule d'iodure métallique. Combinaisons iodostibiniques et iodothalliques sont, au contraire, les plus simples et les plus constantes puisqu'il n'y figure toujours qu'une molécule d'iodure métallique associée à une seule molécule d'alcaloïde.

Ce n'est pas à nous de discuter les différentes appellations iodomercurates, iodocadmates..., sels doubles, complexes. Nous avons conservé dans notre étude théorique les dénominations des auteurs eux-mêmes; dans notre étude expérimentale nous adopterons le terme général de combinaisons.

- SENSIBILITE COMPAREE DES REACTIFS IODURES VIS-à-VIS de QUELQUES ALCALOÏDES -

D'après DRAGENDORFF(D) MAYER(M) LEFEBVRE(L) TANRET(T) DUQUENOIS(D) SCHULZE(S) GAILLE & VIEL (C)

ALCALOÏDES	BOUCHARDAT(I)	VANLIER(Hg)	MAYER(Hg)	DRAGENDORFF(Bi)	MARTÉ(Cd)	SCHULZE(Sb)	GAILLE, VIEL (Sb)
ATROPINE	I/100.000(L)	I/55.000(L)	I/ 7.000	I/16.000(D)		I/5.000(S)	env. I/100.000
	I/ 75.000(T)	I/40.000(T)	M.T.D.L.	I/30.000(L)			
BRUCINE			I/50.000	I/25.000	I/10.000(D)		
CAFFEINE	I/20.000(T)	I/600(T)				I/1.000	I/100.000
COCAÏNE	I/350.000(L)	I/240.000(T)	I/60.000T	I/300.000(L)			I/100.000
	I/300.000(T)	I/500.000(L)	I/200.000L				
CODÉINE libre salif.	I/270.000	I/40.000(T)	1/3.000(T) 1/8.000(T)			I/1.000(S)	
		I/2.000(T) (+ac.acét.)	I/500(T) (+ac.acét.)				
COLCHICINE		I/75.000(T) (+ac.sulf. 1/3)	I/10.000(T) (ac.s. 1/3)				
MORPHINE salif.	I/30.000(T)	I/10.000(T)	I/2.500 (M-D) I/2.000(T)	I/5.000(D)	I/ 50c (D)	I/1.000(S)	I/100.000
NICOTINE	I/450.000(L)	I/200.000 L	I/25.000 (M-D)	I/200.000(L)		I/250(S)	
PILOCARPINE.	I/150.000(L)	I/100.000 L	I/35.000(L)	I/50.000			I/100.000
libre	I/240.000(T)	I/360.000(T)	I/125.000 (M-D)	I/50.000(D)		I/13.000(P)	
QUININE salif.	I/440.000(T)	I/460.000(T)	I/180.000 (T)			I/5.000(S)	I/200.000
SPARTEINE	I/600.000(T)	I/1.500.000	I/1.000.000	I/400.000			I/100.000
STRYCHNINE			I/150.000 (M-D)	I/25.000(D)		I/25.000(S)	I/100.000
						I/15.000(D)	
THEOPROMILL-NE.	I/5.600(T)					I/1.000	I/100.000

II.- P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LE REACTIF A BASE D'IODURE D'ANTIMOINE ET D'IODURE DE POTASSIUM

I - LE REACTIF IODOSTIBINIQUE - SES PROPRIETES -

Préparation du réactif (formule, p.37.)

CAILLIE et VIEL (2) ont indiqué la façon de procéder; nous avons obtenu une réussite constante en précisant le volume de la solution initiale d'iodure de potassium :

Les 40 grammes d'iodure de potassium sont dissous dans 67 cm³ d'eau distillée, et les 5 grammes de trichlorure d'antimoine dans 20 cm³ de HCl. A l'aide d'une burette on fait tomber goutte à goutte la solution de SbCl₃ dans la solution de KI en agitant constamment. A aucun moment ne doit apparaître de précipité d'oxysel d'antimoine qui appauvrirait le réactif et amorçerait une précipitation progressive. L'opération terminée, il ne reste qu'à compléter à 100 cm³ avec de l'eau distillée. Or, c'est généralement en complétant que se forme le précipité; mais en suivant nos indications la quantité d'eau nécessaire pour compléter est tellement faible qu'il ne se forme jamais de précipité.

Conservation du réactif:

CAILLIE et VIEL conseillent de conserver le réactif sur poudre d'antimoine, sinon il y a un dégagement d'iode et le réactif perd de sa sensibilité.

Nous avons examiné l'état de plusieurs de nos préparations de réactif. Le réactif, qui est coloré en jaune orangé conserve cette teinte lorsqu'il est conservé sur antimoine; nous avons vérifié la valeur d'un de nos réactifs datant de plus de 6 mois, et maintenu d'ailleurs à la glacière par précaution, il avait gardé toute sa sensibilité. Nous y avons, d'autre part, dosé l'iode libre: Il nous a fallu 0,7 cm³ d'hyposulfite 0,01 N. pour faire disparaître la coloration bleue de l'empois d'amidon dans 2 cm³ de réactif, et nous obtenions le même chiffre sur un réactif récemment préparé.

Au contraire, un réactif laissé à l'air, sans antimoine, se colore rapidement en orangé-rouge, et la quantité d'iode libre augmente beaucoup: nous avons trouvé,

après 48 heures, 0,6 cm³ d'hyposulfite 0,1 N, c'est-à-dire environ 10 fois plus d'iode libre.

Le réactif dilué à 1/5, que nous avons été amené à utiliser dans nos recherches, s'altère encore plus vite que le réactif pur: après 48 heures 0,35 cm³ d'hyposulfite 0,1 N sont nécessaires pour décolorer l'empois dans 2 cm³.

Nous pensons que le dosage de l'iode libre pourrait donc constituer un test fidèle de la bonne conservation du réactif.

Nous avons observé que le maintien à la glacière du réactif dilué à 1/5 assure une bonne conservation, même en l'absence de poudre d'antimoine: Nous avons noté la quantité de réactif nécessaire pour provoquer l'apparition du premier louche persistant dans 10 cm³ de solution de sulfate de strychnine à 0,25 g. p.100, en utilisant un réactif récemment préparé et ce même réactif conservé 1, 2, 6 et 24 heures à la glacière; le résultat a été identique dans tous les essais, le louche apparaissait avec 0,55 cm³ de réactif.

Comportement du réactif:

Le réactif est une solution chlorhydrique à 1/5. L'addition de HCl pur donne d'abord un précipité blanc, cristallin, puis un large excès (30 fois le volume de réactif) redissout le précipité, la liqueur étant devenue jaune pâle du fait de la dilution.

HCl à 1/10 dilue le réactif sans former de précipité. C'est, nous l'avons vu, la concentration que recommandent CAILLE et VIEL dans les recherches d'alcaloïdes.

L'eau précipite abondamment le réactif. Le précipité jaune remis en suspension dans l'eau s'y redissout à chaud.

Les solvants organiques se comportent différemment: L'alcool éthylrique superposé au réactif se trouble, mélangé il provoque une précipitation rougeâtre et le liquide devient orangé; il y a donc dégagement d'iode. L'alcool méthylrique se superpose sans se troubler, par mélange il donne un précipité blanc, la solution sous-jacente restant jaune clair. L'alcool amylrique, ne donne pas de précipité, il se colore par agitation en orangé-rouge, le réactif sous-jacent étant partiellement déco-

loré. Le tétrachlorure de carbone, se colore à peine en jaune, le réactif paraissant inchangé: L'éther de pétrole se colore également à peine en jaune. Le méthylal se colore en jaune clair et précipite le réactif, agissant ainsi comme l'alcool éthylique. L'acétone donne un précipité intense et une coloration rouge-orangé. L'éther se colore en rouge intense, et se remplit de précipité car il s'empare d'une grande quantité d'iode, le réactif en paraît presque totalement décoloré. Le chloroforme n'a aucun effet.

Nous dirons enfin quelques mots du réactif traité par l'hyposulfite de sodium. Nous avons vu que l'hyposulfite fait disparaître la petite quantité d'iode libre du réactif. Si à un réactif dilué on ajoute une plus grande quantité d'hyposulfite on arrive à le décolorer totalement. Un tel réactif incolore est encore capable de réagir avec les alcaloïdes, évidemment avec une sensibilité très faible; nous avons ainsi fait apparaître un louche jaune avec la morphine, la strychnine, par exemple, tandis que la quinine précipite en jaune citron et la novocaïne en jaune-orangé (la novocaïne, nous le verrons, donne, en effet, normalement un précipité orangé et non jaune).

Obtention des combinaisons alcaloïdiques:

C'est la dissolution de l'alcaloïde dans HCl à I/10 qui nous a paru le mieux convenir pour nos essais (conformément à une des indications de CAILLE et VIEL); pour la recherche, nous ajoutons le réactif à la solution d'alcaloïde. Le louche qui apparaît se dissout par agitation jusqu'au moment où une nouvelle addition de réactif rend le précipité insoluble. Il y a donc une dissolution partielle de la combinaison alcaloïdique. Le cas est tout-à-fait analogue à celui de la combinaison cadmique que nous avons vue p.29 ; le précipité qui se forme est jaune et amorphe. La méthode inverse qui consiste à ajouter la solution d'alcaloïde au réactif permet sans doute une plus grande sensibilité par superposition des deux solutions, mais dès qu'on fait le mélange, le précipité se dissout s'il n'existe qu'en petite quantité; il est en effet plus soluble dans HCl à I/5 (concentration du réactif) que dans HCl à I/10 (concentration de la solution d'alcaloïde). Il est cependant soluble dans un excès de HCl à I/10, d'où il reprécipite par une nouvelle addition de réactif; il sera donc nécessaire, lors des dosages, d'opérer en présence d'un excès de réactif pour remédier à cette solubilité.

Les combinaisons alcaloïdiques sont solubles dans l'eau. Traitées par les solvants organiques, elles semblent à peu près insolubles dans les solvants non miscibles avec l'eau tandis qu'elles se dissolvent dans l'alcool méthylique ou l'acétone, par exemple.

La combinaison obtenue avec l'atropine est un peu particulière: elle est décomposée par l'éther et donne un enduit rouge, ce qui explique évidemment que le réactif de WACHSMUTH, solution étherée d'iodure d'antimoine, ne peut convenir à l'atropine.

Les combinaisons sont solubles à chaud dans le milieu où elles ont été formées. Elles apparaissent à nouveau par refroidissement.

2 - COMPARAISON DE LA SENSIBILITE DU REACTIF

IODOSTIBINIQUE A CELLE DU REACTIF DE MAYER.

Nous avons utilisé le réactif de MAYER classique. On a préconisé le remplacement de l'iodure de potassium par l'iodure de sodium ou de lithium pour augmenter sa sensibilité; en fait nous n'avons obtenu que vis-à-vis de la quinine une sensibilité légèrement accrue.

Sensibilité du réactif à l'antimoine:

Nous avons dit qu'on pouvait chercher la sensibilité du réactif soit en ajoutant celui-ci à la solution d'alcaloïde, soit par le mode opératoire inverse. On observera ou bien l'apparition d'un trouble par mélange des solutions, ou bien la formation d'un anneau au contact des solutions, le réactif ayant une densité beaucoup plus élevée que la solution d'alcaloïde, celle-ci se superpose aisément.

Nous avons adopté dans nos recherches l'addition de réactif à la solution d'alcaloïde parce que nous avions en vue l'établissement d'un dosage limite analogue à celui de DEBREUILLE.

Afin de tenir compte de la solubilité partielle de la combinaison, nous avons réalisé nos essais dans un volume total constant.

Une même quantité de réactif, 0,5 cm³, est ajoutée à 1 cm³ de solution chlorhydrique à 1/10 d'alcaloïde et

nous notons à quelle quantité d'alcaloïde dans la prise d'essai correspond l'apparition d'un louche. Nous avons obtenu, dans ces conditions, les résultats suivants pour quelques alcaloïdes:

Le réactif a décelé	0,01 mg de sulfate de quinine
	0,02 brucine
	0,025 colchicine
	0,05 caféine
	0,08 nitrate de pilocarpine
	0,16 chlorhydrate de morphine.

Nous avons remarqué au cours de nos essais que, d'une manière générale, on augmente la sensibilité en diminuant la quantité de réactif: si on ajoute 0,2 cm³ au lieu de 0,5 cm³ de réactif, on peut, par exemple, doubler la sensibilité vis-à-vis de l'atropine; c'est donc bien, comme nous l'avons dit, que le réactif a une action dissolvante.

Nous avons alors comparé la sensibilité du réactif pur à celle de dilutions de ce même réactif par HCl 1/10; le tableau suivant résume nos expériences, la sensibilité y est exprimée, comme ci-dessus, par la quantité d'alcaloïde contenue dans 1 cm³ de solution:

Réactif iodostibinique.	Quinine. (sulf.)	Pilocarpine (nitr.)	Atropine. (sulf.)	Morphine. (chlor.)	Caféine. -	Brucine. -
pur	0mg007	0mg03	0mg03	0mg08	0mg05	0mg01
dilué à 1/2.	0mg006	0mg035	0mg04	0mg12	0mg05	0mg015
dilué à 1/5	0mg005	0mg35	0mg05	0mg14	0mg15	0mg20
dilué à 1/10	0mg003	0mg95	0mg22	0mg99	1mg5	1mg9
dilué à 1/20	0mg001		0mg92	7mg	10mg	9mg2

Il apparaît, d'après nos résultats, que le réactif dilué à 1/2 a même sensibilité que le réactif pur et que de plus grandes dilutions diminuent beaucoup cette sensibilité, avec une exception toutefois, la quinine: contrairement aux autres alcaloïdes, la quinine est plus sensible aux réactifs dilués.

Sensibilité du réactif de MAYER pur et dilué:

Nous avons utilisé des solutions d'alcaloïdes dans HCl à 1 p.100, comme DEBREUILLE. Les conditions opératoires sont les mêmes que précédemment.

Voici les résultats obtenus avec la quinine et la morphine, alcaloïdes pour lesquels le réactif à l'antimoine présentait respectivement la sensibilité la plus élevée et la sensibilité la plus faible:

Réactif MAYER	Quinine (sulfate)	Morphine (Chlorhydrate)
-	-	-
pur	Omgr 006	Omgr75
dilué à 1/2	Omgr 006	Omgr95
dilué à 1/5	Omgr 006	1mgr
dilué à 1/10	Omgr 006	2mgr1
dilué à 1/20	Omgr0008	7mgr2

Si nous nous reportons aux résultats obtenus avec le réactif à l'antimoine, nous voyons que la sensibilité des deux réactifs purs est la même vis-à-vis de la quinine, mais non de la morphine pour laquelle le réactif de MAYER est moins sensible, dans les conditions où nous l'avons employé.

Quant aux réactifs dilués, la perte de sensibilité vis-à-vis de la morphine est marquée davantage pour le réactif à l'antimoine; à l'égard de la quinine, le réactif de MAYER a une sensibilité identique quelle que soit sa concentration, si bien que la dilution à 1/20 des deux réactifs est équivalente au point de vue sensibilité dans le cas de la morphine, mais dans le cas de la quinine le réactif iodostibinique est 8 fois plus sensible que le réactif iodomercurique.

Il nous a paru intéressant de noter ici, dans le cadre de cette étude de la sensibilité du réactif, les quantités de réactif nécessaires pour faire apparaître un trouble dans les solutions d'alcaloïdes ayant une concentration convenable pour les dosages que nous avons pratiqués.

Voici nos résultats; (la précision est donnée à la goutte d'une pipette de 1 cm³ divisée au centième de cm³, chaque goutte correspondant à 0,03 cm³)

Alcaloïde dans la prise d'essai: -----		Quantité de réactif à uti- liser dans les volumes de:			
		5 cm ³	10 cm ³	15 cm ³	20 cm ³
Strychnine	19,5 mg (en cm ³)	0,12	0,22	0,36	
	39	0,08	0,18	0,29	
	57,5	0,06	0,14	0,24	
	97,5	0,05	0,11	0,20	
Caféine	5 mg	0,24	0,48	0,78	
	10	0,20	0,42	0,63	
	15	0,18	0,36	0,55	
	20	0,16	0,36	0,54	
	25	0,16	0,31	0,54	
Aconitine	5 mg		0,20		0,52
	10		0,20		
	15		0,18		0,38
	20		0,15		
	25		0,15		0,35
Quinine	4,1 mg	0,14	0,23		0,55
	8,2	0,09	0,23		0,50
	12,2	0,09	0,23		0,48
	16,3	0,09	0,20		0,43
	20,4	0,09	0,20		0,43
Morphine	3,8	0,25	0,55	0,90	1,4-1,5
	19	0,15;	0,39	0,60	
Brucine	5		0,25		
	25		0,12		
Pyramidon	5		0,35		0,75
	25		0,23		0,50
Antipyrine	5		0,28		
	25		0,15		

Si on emploie du réactif dilué, les quantités à verser sont encore plus élevées; par exemple, pour les prises d'essai de morphine indiquées ci-dessus, on doit utiliser respectivement:

dans un volume de 5 cm³ : 1,4 cm³ de réactif à 1/5 dans
0,9 cm³ HCl 1/10
dans un volume de 10 cm³ : 3,3 cm³
3 cm³

Il faut donc une certaine concentration en réactif, pour que la précipitation ait lieu, et cette concentration

paraît identique quel que soit le volume, pour une même quantité d'alcaloïde, mais elle diminue quand la quantité d'alcaloïde augmente, si bien qu'il faut plus de réactif pour précipiter complètement 3,8 mg de morphine que 19 mg.

Nous verrons justement, à propos du dosage de la morphine par la quantité de Sb entraînée dans la combinaison, une conséquence de cette nécessité d'un excès de réactif pour tenir compte de la quantité non réagissante.

3 - ESSAIS LIMITES EN VUE DE DETERMINER LE COEFFICIENT DE PRECIPITATION DE QUELQUES ALCALOIDES.

Nous avons suivi le mode opératoire des essais de DEBREUILLE: pour une certaine quantité de solution d'alcaloïde, nous ajoutons la quantité de réactif nécessaire pour que le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif. La filtration n'étant pas facile, vu la forte ténuité du précipité, nous avons adopté la centrifugation.

Soit l'expérience suivante réalisée sur une solution de chlorhydrate de morphine à 0,25 g. p. 100:

- 1) 8 cm³ de solution + 1,5 cm³ de réactif iodostibinique :
le filtrat reprécipite avec le réactif.
- 2) 8 cm³ de solution + 1,6 cm³ de réactif iodostibinique :
le filtrat ne précipite plus avec le réactif.

Donc, le premier filtrat contient encore de l'alcaloïde, tandis que le second n'en contient plus. Or, si on ajoute de la solution de chlorhydrate de morphine à 0,25g. p.100 au premier filtrat, il y a formation d'un louche, ce qui prouve que ce filtrat contient aussi un excès de réactif. Comment concilier ces deux résultats?

DEBREUILLE avait expliqué cette anomalie, qu'il rencontrait dans ses essais avec le réactif iodomercurique, par une différence de concentration entre la solution à titrer et la solution témoin d'alcaloïde. Dans notre cas, il s'agit de la même solution de morphine, mais la sensibilité de la précipitation dépend tout particulièrement du volume où se fait la réaction: dans un même volume, l'addition de réactif remédie à la solubilité de la combinai-

son alcaloïdique et provoque à nouveau l'apparition d'un précipité (ainsi que nous l'avons déjà vu), tandis que l'addition de solution alcaloïdique remédie à la solubilité dans le réactif.

HEICKEL, qui avait déjà observé cette présence simultanée de l'agent précipitant et de l'alcaloïde dans le filtrat de précipitation par le réactif de MAYER, avait adopté dans ses dosages la moyenne entre les deux résultats obtenus en dosant, d'une part, le mercure en excès et, d'autre part, l'alcaloïde en excès. C'est seulement la précipitation par une nouvelle addition de réactif que DEBREUILLE a choisi comme terme des essais limites.

Dans nos expériences, nous avons parfois déterminé ce terme par formation d'un anneau limite. En effet, la formation d'un louche est souvent délicate à observer, tandis qu'en déposant délicatement 1 cm³ de filtrat sur 1,5 cm³ de réactif, l'anneau est beaucoup plus visible que le louche correspondant.

I- Essais avec le réactif iodostibinique pur et dilué:

Nous avons déterminé sur un même volume de solution de chlorhydrate de morphine à 0,25 g. p.100, les quantités nécessaires de réactif pur et dilué pour obtenir, d'une part, un filtrat précipitant encore par le réactif et, d'autre part, un filtrat ne précipitant plus. Voici les résultats:

8 cm ³ de solution de morphine,			
+ 1,5 cm ³	de réactif pur:	le filtrat précipite	par le réactif
+ 1,6 "	" " " " :	" "	ne " plus "
+ 2 cm ³	réactif dilué à 1/2:"	précipite	" "
+ 2,8 "	" " :	ne "	plus
+ 7,7 cm ³	" " à 1/5:"	précipite	" "
+ 7,8 "	" " :	ne "	plus

Donc, aucun des réactifs ne présente, dans les conditions réalisées, un avantage sur les autres.

2- Précipitation d'une même quantité d'alcaloïde dans des volumes différents, donc à concentrations différentes:

On fait la précipitation de l'alcaloïde dans des volumes inversement proportionnels aux concentrations, chaque prise d'essai contient dans ces conditions une même quantité d'alcaloïde.

Pour obtenir l'anneau limite dans le filtrat, nous avons dû ajouter aux solutions de sulfate de strychnine les quantités suivantes de réactif dilué à 1/5 :

5,5 cm ³	pour 10 cm ³ de solution à 0,50 g. p.100.
7	12,5 " 0,40
8	12,6 " 0,30
10,5	25 " 0,20

Une même quantité d'alcaloïde exige donc d'autant plus de réactif pour sa précipitation que sa dilution est plus grance.

3 - Précipitation de quantités d'alcaloïde différentes, mais à des concentrations identiques.

a) sur la solution de chlorhydrate de morphine à 0,25 g. p.100, l'essai limite exige:

Pour 4 cm³ de solution : 3,7 cm³ de réactif dilué
 " 12 " " : 11,2 " " à 1/5.
 alors que pour 8 cm³, il exigeait 7,8 cm³.

b) sur une solution de sulfate de quinine à 0,50 g. p.100, l'essai limite exige:

Pour 5 cm³ de solution : 3,75 cm³ de réactif,
 " 10 " : 7,5 "
 " 15 " : 11,2 "

Donc, lorsque l'alcaloïde est à la même concentration, la quantité de réactif nécessaire pour obtenir une précipitation totale est proportionnelle au volume ou ce qui semblerait probable ici à la quantité présente d'alcaloïde.

Mais si nous comparons les résultats des expériences 2 et 3, nous voyons qu'il n'est pas possible de trouver la quantité d'alcaloïde présente lorsque la précipitation se fait dans des volumes différents.

4- Précipitation dans un même volume de quantités différentes d'alcaloïde, donc à concentration différente.

Nous avons préparé des solutions d'alcaloïde à titres différents et nous avons cherché la quantité de réactif nécessaire pour précipiter tout l'alcaloïde dans un même volume de chacune de ces solutions. Voici, par

exemple, les résultats obtenus avec le chlorhydrate de morphine:

Pour atteindre la limite de sensibilité dans le filtrat par la méthode à l'anneau, il a fallu:

-	pour	10cm ³	de solution à	0,50 g. p.100	1,5 cm ³	de réac-	tif pur.
-	"	"	"	0,40	"	1,45	"
-	"	"	"	0,30	"	1,35	"
-	"	"	"	0,25	"	1,25	"

Donc à des quantités d'alcaloïde différentes correspondent des quantités de réactif très voisines, si bien que cet essai est inutilisable; il est pratiquement impossible d'évaluer la concentration en alcaloïde en considérant des volumes de réactif de quelques dixièmes de cm³. Au contraire, le réactif de MAYER dilué, tel que l'a employé DEBREUILLE, convient parfaitement: dans ce même essai, les quantités de réactif à employer étaient respectivement : 9; 7,5; 5,5; 4,5 cm³.

Nous devons ainsi conclure de ces expériences que le réactif iodostibinique ne peut être utilisé pour des dosages limites analogues à ceux de DEBREUILLE.

4 - ESSAIS DE CRISTALLISATION DES COMBINAISONS EN VUE D'UNE IDENTIFICATION DES ALCALOÏDES.

L'addition de réactif iodostibinique à une solution d'alcaloïde précipite une combinaison amorphe, même lorsqu'on utilise des solutions diluées, la caféine et la théobromine font, toutefois, exception.

Nous avons utilisé dans nos essais le réactif pur ou soumis à des modifications inspirées de la préparation d'autres réactifs. C'est ainsi que nous avons préparé des réactifs hydro-alcoolique et hydro-alcool-étheré ou encore hydro-alcool-glycériné et hydro-glycériné (comme l'ont préconisé IONESCO et ILIESCO (32) ou enfin des réactifs additionnés de chloral (comme HERDER (30)), d'urée, etc...

Nous avons opéré soit en tubes, soit sur lame recouverte ou non d'une lamelle, l'alcaloïde réagissant à

l'état solide ou en solution.

Nous avons eu aussi recours parfois à un léger chauffage.

Malgré nos multiples essais, nous devons reconnaître que nous n'avons pas obtenu satisfaction. Nous avons bien observé au cours de ces recherches des cristallisations, mais leur formation était irrégulière et, de plus, la cristallisation des constituants du réactif est venue souvent troubler nos examens.

Dans ces conditions, nous ne considérons comme vraiment caractéristiques que les cristallisations obtenues avec la caféine et la théobromine. Des solutions chlorhydriques à 5 mg p.100 d'alcaloïde donnent d'emblée avec le réactif des précipités cristallins. D'une façon générale, en prenant soin d'utiliser des concentrations telles que par addition de réactif, il se forme seulement un trouble et non un précipité, ce trouble fait place peu à peu à un dépôt cristallisé.

Les cristallisations de la combinaison de caféine présentent l'aspect suivant: ce sont de petites aiguilles groupées pour la plupart en oursins, quelques-unes en gerbes, et des aiguilles isolées. Avec la théobromine, la cristallisation affecte un aspect tout-à-fait semblable, cependant la cristallisation se produisant plus facilement qu'avec la caféine, les aiguilles groupées en oursins sont mieux individualisées.

Nous avons essayé, sans succès également, de faire cristalliser les combinaisons iodostibiniques du pyramidon, de l'antipyrine et de la novocaïne.

5 - DOSAGE DES ALCALOÏDES .

Nous avons vu au cours de notre étude des réactifs à base d'iode et d'iodures métalliques que tous les dosages ont été pratiqués dans des conditions où les combinaisons avaient une forme amorphe; en respectant les conditions opératoires décrites par les auteurs, ces combinaisons répondent à une formule déterminée. Leur composition peut même être identique - du moins pour certains constituants - à celle de combinaisons obtenues à l'état cristallisé (cas des précipités amorphes obtenus avec le réactif iodomercurique par IONESCO-MATIU et VARCOVICI, et par MARICQ). Il s'agit donc de combinai-

sons bien définies.

C'est ainsi que WACHSMUTH a pu attribuer des formules constantes aux iodostibinates amorphes précipités en milieu étheré.

Nous avons cherché si les précipités formés en milieu aqueux par le réactif de CAILLE et VIEL avaient une composition analogue à celle des précipités de WACHSMUTH, et s'il était possible de les utiliser pour une détermination quantitative des alcaloïdes. Nous nous sommes adressé dans ce but aux différents modes de dosage auxquels se prêtaient le réactif, d'une part, la combinaison elle-même, d'autre part.

a) Pesée de la combinaison

Les dosages pondéraux indiqués par WACHSMUTH, en utilisant son réactif iodostibinique étheré donnent toute satisfaction pour la détermination des bases alcaloïdiques; nous avons seulement rencontré quelque difficulté dans le cas des bases salifiées en raison de la présence d'alcool indispensable pour solubiliser ces dernières; nos résultats restèrent toujours entachés d'une erreur par défaut.

Les conditions de précipitation rendent en particulier la méthode inapplicable aux substances suivantes : atropine, antipyrine, novocaïne, stovaïne.

Lorsque la précipitation des alcaloïdes se fait en milieu aqueux, par le réactif de CAILLE et VIEL, le dosage pondéral rencontre des difficultés que ne présentait pas la précipitation en milieu étheré: d'une part, la nécessité de ne pas dépasser 50-60° pour la dessiccation d'un précipité et de son support qui ont été imprégnés de solution aqueuse, d'autre part, la nécessité de lavages convenables suffisants pour débarrasser le précipité de l'excès de réactif, mais limités du fait de la solubilité facile du précipité.

Nous avons été ainsi amené à choisir, par tâtonnements, des modes de lavage variables suivant les précipités alcaloïdiques: l'éther, l'alcool amylique ou le mélange de 5 volumes d'alcool à 60° et 45 volumes d'éther,.... Nous devons reconnaître l'imperfection fréquente de ces

modes de lavages, mais nous n'avons pu trouver de solutions plus satisfaisantes aux difficultés d'obtention de précipités destinés à être pesés ou analysés.

Nous avons, en général, procédé dans les dosages pondéraux de la façon suivante: la solution d'alcaloïde est précipitée dans un tube par une quantité suffisante de réactif; la suspension obtenue est bien agitée puis versée sur un creuset en verre fritté G4 taré, monté sur une fiole à vide. Le tube et le précipité sont lavés rapidement par le solvant choisi, puis le creuset chargé du précipité est porté à l'étuve à 50-60°, où la dessiccation demande plusieurs heures.

Pour déterminer la formule des combinaisons alcaloïdiques, nous pouvons nous adresser, soit à la combinaison elle-même et y doser l'iode et l'antimoine entraînés par l'alcaloïde, soit à la liqueur surnageant le précipité centrifugé et y doser l'iode et l'antimoine en excès.

En fait, nous avons choisi parmi ces dosages possibles et en voici les raisons:

Dans la combinaison, nous avons dosé l'iode mais non l'antimoine car la méthode que nous avons adoptée pour le dosage de l'antimoine dans la liqueur surnageante ne convenait pas ici, l'alcaloïde de la combinaison passé en solution en même temps que l'antimoine troublant le dosage. De plus, la difficulté à obtenir des précipités suffisamment lavés par des solvants auxquels ils n'auront rien dû céder, nous a fait préférer l'analyse du réactif en excès à l'analyse du précipité.

Dans la solution où s'est formée la combinaison, nous avons dosé l'antimoine mais non l'iode, car la composition du réactif en excès diffère davantage de la composition du réactif initial sur la concentration en antimoine que sur la concentration en iode. Précisons ce point par quelques chiffres:

Il y a dans 100 cm³ de réactif de CAILLE et VIEL:
2,66g. d'antimoine (donnant 11g. de triiodure d'antimoine)
40g. d'iodure de potassium (soit 30,6 g. d'iode)

Comme 7,34 g. d'iode ont été utilisés pour faire SbI_3 , il y a un excès de 23,26 g. d'iode resté à l'état d'iodure, la quantité d'iode libre étant négligeable comme nous l'avons vu p.45 .

Pratiquement, la quantité d'iodure de potassium dans la solution est souvent plus faible, le réactif laissant déposer des cristaux d'iodure de potassium.

Soit la précipitation de 25 mg de strychnine par 1 cm^3 de réactif. Etant donnée la formule de la combinaison indiquée par WACHSMUTH: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \text{ SbI}_3$ $\text{HI} = 964,8 \text{ g.}$, la strychnine de la prise d'essai fournira: $25 \times 2,89 = 72 \text{ mg.}$ de précipité qui contiendra à peu près 9 mg. d'antimoine et 36 mg. d'iode.

Or, dans 1 cm^3 de réactif, il y a 26 mg d'antimoine et 300 mg d'iode. Donc, lors de la précipitation, le réactif s'est appauvri de $1/3$ environ en Sb et $1/10$ en I, si bien qu'il sera toujours plus facile d'évaluer, à l'aide de méthodes de sensibilité égale, l'antimoine plutôt que l'iode disparus du réactif.

Pour doser l'antimoine, on pourra opérer sur des prises d'essai identiques ou très voisines de réactif ayant servi à la précipitation et de solution obtenue après la formation du précipité.

Pour doser l'iode, il faudrait, pour opérer dans les mêmes conditions de précision, diluer le réactif au $1/5$ ou plus.

Etant donné que toutes les combinaisons alcaloïdiques sont très riches en iode (la moitié environ du poids total), c'est l'iode et non l'antimoine qui est l'élément le plus intéressant, celui qui doit assurer le plus d'exactitude dans l'analyse des précipités.

Au contraire, dans la solution de précipitation, l'antimoine se prêtera le mieux (par comparaison avec la quantité totale d'antimoine présente dans le réactif) à l'évaluation la plus convenable.

b) Dosage de l'iode de la combinaison alcaloïdique

Cherchant la méthode la plus convenable pour nos dosages, nous nous sommes adressé, d'abord, à la méthode de CARON et RAQUET.

- Méthode de CARON et RAQUET (6): Cette méthode repose sur le principe suivant: les iodures sont transformés en iodates sous l'action de l'hypochlorite de sodium en milieu suffisamment tamponné par le bicarbonate de sodium. Dès que le pouvoir oxydant de l'hypochlorite est épuisé, le moindre excès d'iodure met en liberté de l'iode colorant en bleu l'empois d'amidon.

On utilise au cours de ce dosage: une solution titrée d'iodure de potassium servant de témoin, une dilution d'eau de Javel telle que 10 cm³ exigent 10 à 15 cm³ de solution titrée iodurée pour donner une coloration bleue en présence d'empois, enfin une solution saturée de bicarbonate de sodium.

Le mode opératoire indiqué par les auteurs consiste à ajouter à 30 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium 10 cm³ de solution d'hypochlorite de soude et quelques gouttes d'empois, et à faire tomber à la burette la solution d'iodure à doser, ou, dans l'essai témoin, la solution d'iodure titrée.

Lorsque nous avons voulu appliquer ce dosage à l'iode du précipité alcaloïdique, nous nous sommes trouvés devant des solutions d'iodures très diluées et pour réaliser des conditions de dosage convenables nous avons dû n'utiliser que 5 cm³ d'une dilution d'eau de Javel à 1/8.

Pour nous assurer que la méthode convenait à l'analyse des précipités iodostibiniques, nous avons préparé une combinaison alcaloïdique en milieu étheré suivant la méthode de WACHSMUTH, nous étions ainsi sûr de la composition en iode du précipité.

Nous avons utilisé dans cette expérience deux solutions étherées de codéine, l'une à 0,50 g. l'autre à 0,40g. p.100, et précipité par le réactif étheré l'alcaloïde de 10 cm³ de chacune de ces solutions.

Le précipité, recueilli sur creuset filtrant G4 et lavé à l'éther, est traité par de la soude à 20 p.100, puis le filtre est lavé à l'eau chaude jusqu'à obtention de 100 cm³ de filtrat.

Le dosage pratiqué sur ce filtrat suivant les indications données ci-dessus nous a permis de retrouver 49,86 mg d'alcaloïde sur 50 mg mis en oeuvre, et 39,9 mg sur 40 mg, en tenant compte de la formule de WACHSMUTH: $C_{18}H_{21}O_3N$ SbI₃.

Les dosages ont donc été excellents, ce qui prouve que la méthode de CARON et RAQUET est susceptible d'être employée ici. Mais de tels résultats n'ont été obtenus dans l'exemple cité et dans d'autres essais qu'après 5 ou 6 dosages préalables, la méthode étant excessivement délicate (la température ambiante, en particulier, est un facteur d'erreur important). Nous n'avons donc pas poursuivi l'application de cette méthode.

- Méthode cyanoargentimétrique de DENIGES:

La méthode de DENIGES nous a donné des résultats exacts sur des prises d'essai convenables, mais elle ne nous a pas paru suffisamment sensible par comparaison à la méthode de BERNIER et PERON que nous avons adoptée.

- Méthode de BERNIER et PERON (I):

La méthode de BERNIER et PERON s'applique à des quantités d'iodures comprises entre 10 et 30 mg, c'est donc une microméthode. Elle consiste à transformer ceux-ci en iodate par action du permanganate de potassium à l'ébullition en milieu alcalin. La solution est acidifiée puis additionnée d'iodure de potassium. L'iode libéré est titré par l'hyposulfite de sodium. La quantité d'iode ainsi dosée est 6 fois plus grande que la quantité d'iode contenue dans l'iodure primitif, la réaction s'écrivant:



et le dosage a, de ce fait, une sensibilité 6 fois plus grande qu'un dosage direct.

Utilisée sur des solutions pures d'iodure de potassium, cette méthode nous a donné une approximation comprise entre 0,5 et 1,5 p.100.

Application au dosage de l'iode des combinaisons iodostibiques:

Voici le mode opératoire suivi dans nos expériences: Des prises d'essai contenant en général 5 à 25 mg d'alcaloïde sont précipitées dans un volume voisin de 10 cm³ par 1,2 à 1,5 cm³ de réactif. La quantité de réactif indiquée a été choisie pour réaliser, dans les conditions indiquées, une concentration suffisante, sans introduire un excès inutile de réactif. La suspension est jetée sur creuset filtrant G4 que nous avons, souvent, humecté au préalable par un peu de HCl à 1/10. Le précipité est lavé, en s'aidant du vide, par des solvants variant avec

les alcaloïdes (voir p.57). On arrête les lavages quand le liquide qui filtre est devenu incolore. Les remarques que nous avons faites, au sujet de ces lavages, à propos du dosage gravimétrique sont également valables ici.

Le précipité est alors traité par une solution de soude à 10 p.100 tiédie (environ 20 cm³), puis le creuset est lavé 2 à 3 fois avec de l'eau distillée tiède sans dépasser un volume de 80 cm³ environ.

La solution obtenue est neutralisée par HCl pur en présence d'hélianthine, alcalinisée par 10 gouttes de lessive de soude, additionnée ensuite de quelques cristaux de permanganate de potassium en quantité suffisante (pour que la coloration violette persiste pendant l'ébullition) et portée à l'ébullition pendant 5 minutes (ébullition que nous avons régularisée par une pincée de pierre ponce, et qui doit être surveillée en raison de la mousse qui se forme). Dès que le chauffage a cessé on ajoute 5 cm³ environ d'alcool à la solution encore chaude (pour enlever l'excès de permanganate) et on refroidit sous un courant d'eau. On transvase dans une fiole jaugée de 110 cm³ et on complète à ce volume avec de l'eau distillée. On filtre et on fait le dosage sur 100. cm³.

On acidifie la solution par 10 cm³ d'acide acétique et on ajoute 5 cm³ d'une solution d'iodure de potassium à 10 p.100. Après attente de 10 minutes, l'iode est titré par l'hyposulfite de sodium 0,1 N en présence d'empois.

Soit A le nombre de cm³ d'hyposulfite 0,1 N utilisées,

Iode en mg dans la prise d'essai:

$$= \frac{12,7 \times A \times 110}{100 \times 6}$$

c) Dosage de l'excès d'antimoine après précipitation de la combinaison alcaloïdique/ :

Essais de dosages colorimétriques:

Lors de la précipitation d'un alcaloïde par le réactif iodostibinique, la liqueur surnageant le précipité après centrifugation présente une coloration jaune-orangé dont l'intensité varie avec la quantité d'alcaloïde mise en jeu.

Nous avons tenté d'utiliser cette coloration pour connaître la quantité de réactif entrant dans la combinaison avec l'alcaloïde.

Nous avons, dans un premier essai, précipité des quantités croissantes d'atropine (10 à 50 mg) dans un volume constant de 10 cm³.

Mais l'atropine ne fixe qu'un Sb. par molécule d'alcaloïde (WACHSMUTH) ; aussi nous était-il difficile d'apprécier à l'oeil nu les différentes intensités des liqueurs surnageantes. Les lectures faites au photocolorimètre de Meunier et au Spekker ne nous donnèrent pas une sensibilité suffisante.

Par contre, certains alcaloïdes fixant 2 Sb par molécule donnèrent des résultats plus satisfaisants, puisque les liquides présentaient des différences de teinte nettes.

La Caféine en solution à 0,50 g p.100 nous a donné d'excellents résultats, en opérant sur diverses prises d'essais complétées à 10 cm³ par HCl à $\frac{1}{10}$.

Voici les résultats obtenus par lectures au Spekker (écran bleu-vert), l'étalonnage étant fait sur le réactif lui-même.

<u>Caféine présente:</u>	<u>Caféine trouvée:</u>
15 mg	17,3 mg
20 mg	22,25mg
25 mg	26,65mg
30 mg	30,9 mg
35 mg	35,7 mg
40 mg	40,3 mg
45 mg	45,25mg
50 mg	50,00mg

Cette méthode colorimétrique étant très rapide, nous aurions voulu l'appliquer à d'autres alcaloïdes. Malheureusement, comme nous venons de le dire, la plupart des alcaloïdes ne nous ont pas donné satisfaction.

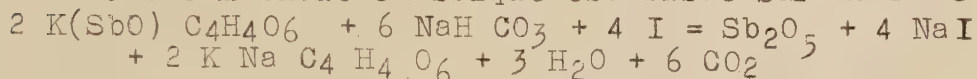
Nous avons pensé qu'il serait possible d'introduire certains produits réagissant avec l'antimoine et susceptibles de développer une coloration plus lisible: le bichromate de potassium développant une coloration verte dans la liqueur a retenu notre attention, mais il ne nous a pas donné les résultats escomptés.

Nous avons aussi tenté d'utiliser le dosage d'antimoine par la rhodamine B, le temps nous a manqué pour mener à bien ces essais, car préférant nous servir d'une méthode volumétrique plutôt que colorimétrique, nous avons déjà adopté au moment de ces essais une méthode qui nous donnait toute satisfaction et avait l'avantage d'exiger les mêmes solutions titrées que le dosage de l'iode.

Dosage iodométrique de l'antimoine,

Nous avons choisi pour doser l'antimoine, la méthode qui nous a semblé convenir le mieux aux analyses que nous voulions faire, et nous l'avons adaptée aux microdosages.

Cette méthode classique est basée sur la réaction:



Voici le mode opératoire à suivre:(72)

L'antimoine à doser se trouve, soit sous forme d'émétique, soit sous forme de trichlorure qui devra être traité par l'acide tartrique.

Dans le premier cas, on ajoute une solution de bicarbonate de sodium saturée et on titre par l'iode en présence d'empois d'amidon jusqu'à apparition de la coloration bleue.

Dans le second cas, il faut neutraliser la solution avant de pratiquer le dosage. Cette neutralisation se fait en deux temps: on ajoute d'abord de la lessive de soude jusqu'à coloration rouge de la phtaléine, puis on décolore par HCl. On peut alors titrer par l'iode en présence de bicarbonate de sodium et d'empois.

D'après la formule indiquée,

un I correspond à Sb/2,

donc un cm³ d'iode 0,1 N correspond à 6,09 mg de Sb.

-Adaptation en microméthode:

Nous avons affaire dans nos analyses à des quantités très faibles d'antimoine, nécessitant l'emploi de solutions d'iode 0,05 ou même 0,01 N, et le virage au bleu de l'empois d'amidon comportait une certaine approximation. Nous avons alors procédé autrement, ajouté un excès d'iode et titré en retour par l'hyposulfite, de façon à observer en fin de dosage une disparition de coloration bleue; les solutions d'iode diluées se conservant

mal, nous avons utilisé en place d'iode l'iodate de potassium en solution sulfurique, et titré l'iode mis en liberté et correspondant à l'excès d'iodate; la méthode nous a donné toute satisfaction.

- Application au dosage de l'antimoine dans le réactif:

Lorsque nous destinions à la pesée ou à l'analyse les précipités alcaloïdiques, il n'était pas nécessaire de mesurer exactement le réactif, du moment qu'il était en quantité suffisante.

Au contraire, ici, pour connaître la quantité d'antimoine disparue, il faut mesurer très exactement le réactif utilisé. Si on employait le réactif pur, le volume serait de l'ordre de 1 à 2 cm³, donc faible et sujet à une erreur relative importante. Pour cette raison, nous avons adopté le réactif dilué à 1/5 par HCl 1/10, que nous préparions extemporanément, et le volume introduit dans les essais était de 5 cm³ (= 1 cm³ de réactif pur) ou de 10 cm³ (= 2 cm³ de réactif pur) suivant le volume total où se faisait la précipitation.

Mode opératoire:

Introduire dans un tube à centrifuger:

par exemple: 5 cm³ de solution d'alcaloïde
5 cm³ de réactif de CAILLE et VIEL dilué à 1/5
ou bien: : 10 cm³ de solution
10 cm³ de réactif 1/5

Mélanger; centrifuger immédiatement; décanter la liqueur surnageante dans un tube à essai.

Placer dans un erlenmeyer:

9 cm³ de liqueur (dans le 1^o cas)
18 cm³ (dans le 2^o cas)
10 cm³ d'acide tartrique en solution à 20 p.100 (dans le 1^o cas)
20 cm³(dans le 2^o cas) (x)

Attendre que la décoloration soit totale.

3 gouttes de phtaléine.

Lessive de soude q.s. coloration rouge.

HCl 1/10 q.s. décoloration.

(x) Il est important de faire cette addition d'acide tartrique aussitôt que possible après la décantation (voir p. 68)

Laisser refroidir, ou refroidir sous l'eau.

10 cm³ KIO₃ à 1,783 g. p.1000 (50cm³ Hypos. 0,01 N
(dans le 1^o cas)

20 cm³ (dans le 2^o cas).

Attendre 10 minutes.

Titrer l'iode libéré par l'hyposulfite de sodium 0,01 N. Soit n cm³.

Si 10 cm³ de KIO₃ exigent N cm³ d'hyposulfite
N-n correspond à l'iode consommé par Sb.

Témoin:

5 cm³ de réactif dilué à 1/5 + 10 cm³ de solution
d'acide tartrique + phtaléine + OHNa ... etc..

Voici un exemple de calculs complets (Solution de Chlorhydrate d'Emetine à 0,50 g. p.100).

10 cm³ de sol. d'iodate titrée correspond à 49,9
cm³ d'hyposulfite,

1) La précipitation a lieu dans 10 cm³ (Solution d'al-
caloïde + HCl $\frac{1}{10}$ q.s. 5cm³ + 5 cm³ réactif I/5;... +

10 cm³ KIO₃.

Prise d'essai:	n	49,9-n	Sb dans la P.E	Sb dans totalité	Sb en mg. <u>disparu</u>	<u>Théorique</u>
			<u>Sb dans P.E</u> <u>x I, II</u>		<u>25,1-c</u>	
			c			
1 cm ³	14,2	35,7	21,74	24,1	1,0	0,98
2 16,3	33,6	20,46	22,7	2,4	1,97	
3 17,3	32,6	19,85	22	3,1	2,95	
4 19	30,9	18,81	20,8	4,3	3,94	
5 19,8	30,1	18,33	20,3	4,8	4,9	

2) La précipitation a lieu dans 20 cm³ (Solution d'al-
caloïde + HCl $\frac{1}{10}$ q.s 10 cm³ + 10 cm³ réactif I/5;.... +

20 cm KIO₃.

		99,8-n			49,5-c	
1 cm ³	27,1	72,7	44,27	49,1	0,4	0,98
2 28,4	71,4	43,48	48,2	1,3	1,97	
3 30,3	69,5	43,32	46,9	2,6	2,95	
4 32,9	66,9	40,74	45,2	4,3	3,94	
5 32,8	67	40,8	45,3	4,2	4,9	

- Vérification de la fidélité de la méthode:

1°- sur une solution d'antimoine (le réactif lui-même)

Cette vérification s'impose puisque nous avons modifié la façon de procéder à ce dosage pour l'adapter en microméthode.

Voici les résultats obtenus sur des prises d'essai variables:

réactif I/5	Sb en mg dans la prise d'essai	Icm ³ de réactif pur
2 cm ³	10,59	26,4
2	10,59	26,4
3	15,71	26
5	26,24	26,2
8	41,59	25,9
10	52,38	26,1
10	52,28	26,1

La méthode est non seulement fidèle, mais excellente, le chiffre théorique d'antimoine dans 1 cm³ de réactif pur étant 26,6 mg.

2°- sur la solution surnageant le précipité d'une combinaison alcaloïdique:

Ex: précipitation de strychnine dans une solution à 0,25g. p.100.

Solution de strychnine :	4 cm ³	6 cm ³	8 cm ³
Sb fixé.....:	2,5 mg	3,7 mg	5,2 mg
	3	3,7	5,3

: précipitation d'atropine sur 5 cm³ de solution à 0,50 p.100 dans un volume total de 15 et 20 cm³.
Les résultats sont:

Dans 10 cm³, Sb fixé = 9,3 et 9,4 mg
" 20 " , " = 9,9 et 10,1 mg.

En comptant une erreur maximum de 0,2 cm³ sur l'hypo-sulfite (S₂O₃Na₂ 0,01 N), l'erreur devient 0,2 mg sur Sb existant dans la totalité de l'essai, et 0,3 à 0,5 mg sur la quantité d'alcaloïde.

Nous avons signalé dans le mode opératoire la néces-

sité de ne pas attendre pour ajouter la solution d'acide tartrique au réactif. Cette précaution demande à être respectée pour obtenir une décoloration rapide du réactif par l'acide tartrique, sinon la décoloration est lente, et, dans le cas d'une longue attente, elle ne peut être obtenue que par addition d'une très grande quantité d'acide tartrique. Fait plus grave, les résultats sont tout-à-fait inexacts comme le prouve l'exemple suivant:

réactif I/5	attente	Sb dans 1 cm ³ de réactif pur
5 cm ³	0	25,8 mg
2 "	24 h	3,71
8 "	24	29,3
10 "	24	38,3
10 "	24	38,3

Nous ne pouvons donner une explication.

Importance de la concentration en réactif et du volume où se fait la précipitation dans les déterminations quantitatives:

Nous avons précipité par un même volume de réactif des quantités variables d'alcaloïde, dans des volumes différents. Nous avons apprécié la quantité de précipité formé en dosant, d'une part, l'iode de la combinaison et, d'autre part, l'antimoine dans la solution surnageante.

1°) Dosage de l'iode du précipité: La précipitation est faite par 1 cm³ de réactif pur dans une solution de morphine. Pour exprimer les résultats, nous avons indiqué le volume de solution titrée d'hyposulfite utilisée dans chaque essai, et le volume correspondant à la formule de WACHSMUTH.

<u>Chl. de morphine</u> <u>dans la prise</u> <u>d'essai.</u> <u>en mg.</u>	<u>Hypos. 0,1 N utilisé</u> <u>en cm³</u>	<u>Hyposulf. théorique</u>
	Précipitation dans un volume de:	
	5cm ³ 10 15 20	
5	<u>3,85</u> <u>3</u> <u>2,3</u> <u>—</u>	3,2
10	7,3 5,9 3,95	6,4
15	9,3 8,85 6,5 2,05	9,6
20	9,8 11,9 7,4 4,5	12,8
25	13,1 15,6 9,9 6,9	16

Lorsque le volume où se fait la précipitation est faible (5 cm³) et la quantité d'alcaloïde est faible également, la liqueur est chargée d'un excès de réactif, et c'est probablement celui-ci qui, difficile à enlever par l'éther, augmente les résultats. Au contraire, on enregistre une perte lorsque la quantité de précipité augmente, car les lavages à l'éther doivent être nombreux pour obtenir une décoloration totale du filtrant.

Dans un volume de 10 cm³, les résultats indiqués correspondent à un déficit de: 6,3 7,5 7,8 7 2,5 p.100, sur le chiffre théorique.

Le réactif en excès est dans ce cas très facile à entraîner par lavage à l'éther.

Lorsque le volume en expérience est 15 cm³, tous les résultats obtenus indiquent un déficit énorme, respectivement égal à :

28 38 32 40 38 p.100. C'est parce que la quantité de réactif est insuffisante.

Et les conditions sont encore plus mauvaises dans 20 cm³ puisque 5 mg. d'alcaloïde ne réussissent qu'à donner un louche qui se redissout, et 10 mg un louche persistant très faible.

On pouvait s'attendre à ces résultats en consultant la page 51 où nous avons indiqué les quantités de réactif nécessaires à l'apparition du précipité suivant le volume dans lequel il se forme, le cas de la morphine étant sans doute parmi les plus défavorables.

2°) Dosage de l'antimoine du réactif en excès:

La précipitation est faite par 5 cm³ de réactif dilué à 1/5.

Morphine dans la prise d'essai en mg.	Sb de la combinaison formée dans un volume de:				Sb théorique
	6 cm ³	10	15	20	
3,8	6,1 mg	1,8	0,4		1,6 mg
7,6	7,1	3	1,1		3,2
9,5	5,5	4,8		1,8	4
11,4	8,4	4,4	2,6	2,5	4,8
15,2	9,7	6	4,1	3,7	6,5
19	10,8	7,4	5,1	4,7	8,1
22,8				5,8	9,7

Le dosage de l'antimoine, comme celui de l'iode, montre que pour les concentrations en alcaloïde indiquées, c'est le volume de 10 cm³ qui convient le mieux à une précipitation correcte par 1 cm³ de réactif (= 5 cm³ de dilution à 1/5).

Dans le volume de 6 cm³ les résultats indiquent des valeurs plus élevées que les valeurs théoriques probablement (comme pour le dosage d'I) par fixation de réactif sur le précipité qui, ici, n'est pas levé puisque Sb est dosé par différence.

Cependant, que la précipitation soit entachée d'erreur par défaut ou par excès, en raison du volume, il est curieux de constater que dans chaque série, l'écart entre les concentrations trouvées pour les diverses prises d'essai est voisin de l'écart théorique (ce que nous verrons à propos de la morphine, p. 83.)

C'est à la suite de tels essais que nous avons doublé la quantité de réactif quand la précipitation avait lieu dans un volume de 15 ou 20 cm³ au lieu de 10 cm³.

d) Résultats obtenus avec divers alcaloïdes et amines

Nous allons maintenant appliquer les méthodes de dosages que nous venons d'étudier à la détermination quantitative de quelques alcaloïdes et amines.

Nous rappellerons, à propos de chacun, la formule des combinaisons iodurées déjà connues et le nom de l'auteur qui les a décrites.

Nous exposerons ensuite nos résultats:

Lors des dosages gravimétriques et des dosages d'iode, nous avons indiqué les précautions spéciales nécessaires à l'obtention de quelques combinaisons d'alcaloïdes.

Il nous est arrivé, parfois, d'inscrire le volume d'hyposulfite de sodium 0,1 N utilisé dans les dosages d'iode au lieu ou à côté du résultat calculé en iode; nous l'avons fait pour qu'apparaissent mieux la sensibilité et l'approximation de la méthode.(x)

En ce qui concerne le dosage de l'antimoine en excès après précipitation de l'alcaloïde (et, par calcul, le dosage de l'antimoine entraîné dans le précipité), nous avons pris comme référence la formule donnée par WACHSMUTH. Si cet auteur n'a pas indiqué de formule, nous proposons une formule analogue et nous lui comparons nos résultats. Quand il y a des divergences, nous cherchons de quelle formule se rapproche le plus les résultats obtenus.

Nous avons inscrit sur un graphique, pour chaque alcaloïde, les quantités d'antimoine entraînées théoriquement dans la précipitation en se rapportant aux formules adoptées. La position des points correspondant à nos dosages permet, par comparaison avec la courbe étalon (qui est une droite) de mieux saisir l'approximation obtenue dans chaque cas.(graphique p. 99)

(x) Nous avons fait figurer dans nos analyses les quantités d'iode effectivement dosées, c'est-à-dire égales à 6 fois l'iode contenu dans les précipités.

ACONITINE

Aconitine : $C_{34} H_{47} O_{11} N = 646$

Nitrate d'aconitine: $C_{34} H_{47} O_{11} N, HNO_3 = 708$ (contenant 91 p.100 d'aconitine)

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré : I_2 Alc. HI (PRESCOTT-GORDIN)

I_6 Alc. HI (" ")

réactif iodomercureux (HgI_2)₂ Alc. HI (IONESCO-M et V).

Par analogie avec d'autres alcaloïdes nous pensions que la combinaison obtenue avec le réactif iodostibinique pouvait répondre à la formule : $Sb I_3$ Alc. HI = 1276,4, où aconitine = Sb. 5,305
= I. I,272

Nous avons utilisé dans nos dosages l'aconitine à l'état de base et le nitrate d'aconitine, en solutions à 0,25 g. et 0,50 g. p.100.

1°) Dosage de l'iode, sur le précipité qui a été lavé à l'éther.

<u>Prises</u> <u>d'essai</u>	<u>Hypos. 0,1 N</u> <u>en cm³</u>		<u>Hypos. 0,1 N</u> <u>théorique, en cm³</u>
en aconitine	1° série	2° série	
-	-	-	
10 mg	5,1	4,6	3,71
15	8	7,25	5,57
20	10,1	9,3	7,42
25	12,5	11,8	9,28

La proportionnalité entre les quantités d'hyposulfite correspondant aux diverses prises d'essai est bonne, mais les chiffres obtenus sont notablement supérieurs à ceux que voudrait le rapport 4 I par molécule d'alcaloïde. Ces chiffres indiqueraient la présence de 5 I ; les résultats de la seconde série donnent même exactement ce rapport 5 I/1 Alc.

20) Dosage de l'antimoine:

<u>Prises d'essai en aconitine.</u>	<u>Sb fixé, en mg</u> précipitation dans				<u>Sb théorique</u> en mg
	10 cm ³		20 cm ³		
	<u>1^oSé- rie</u>	<u>2^oSé- rie</u>	<u>1^oSé- rie</u>	<u>2^oSé- rie</u>	
5 mg	1,2	1,3	1,1	1,2	0,94
10	2,8	2,6	1,7	1,9	1,88
15	3,4	3,6	2,7	2,9	2,82
20	4,5	4,4	3,7	3,5	3,77
25	6,3	6,5	4,5	4,4	4,71

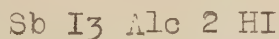
<u>Prises d'essai en nitrate d' aconitine.</u>	<u>Sb fixé en mg</u> précipitation dans		<u>Sb théorique</u> en mg
	10 cm ³	20 cm ³	
5 mg	1,1	1,22	0,86
10	2,43	2,93	1,72
15	3,22	3,72	2,58
20	4,32	4,5	3,44
25	5,36	5,5	4,3

Les résultats sont en général supérieurs à ceux que nous avons calculés; deux séries de précipitation faites dans un volume total de 20 cm³ nous donnent cependant une concordance satisfaisante. (Graphique n° 1).

La représentation graphique fait nettement apparaître une proportionnalité convenable entre Sb fixé et l'alcaloïde. Nous retrouverons dans la précipitation d'autres alcaloïdes une fidélité encore meilleure; elle permettrait éventuellement d'utiliser les résultats non conformes aux valeurs théoriques en pratiquant en même temps un dosage témoin sur une solution d'alcaloïde de titre connu.

Conclusion: Le dosage de l'iode du précipité est en faveur de 5 I, le dosage de l'antimoine correspond à 1 Sb dans certains cas, à 1,2 Sb environ dans d'autres cas.

Nous pensons que la formule de la combinaison d'aconitine pourrait être:



ATROPINE

Atropine : $C_{17}H_{23}O_3N = 289,4$

Sulfate d'atropine: $(C_{17}H_{23}O_3N)_2 H_2SO_4, H_2O = 695$ (contenant 83,3 p.100 d'atropine)

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré:	I_2	Alc.	HI (JÖRGENSEN)
	I_3	Alc.	HI (PRESCOTT-GORDIN)
	I_4	Alc.	HI (JÖRGENSEN)
	I_6	Alc.	HI (PRESCOTT-GORDIN)
	I_8	Alc.	HI (PRESCOTT-GORDIN)
réactif iodomercurique $(HgI_2)_3$	(Alc.	HI) $_2$	(IONESCO-M.V.)
réactif iodebismuthique $(BiI_3)_2$	(Alc.	HI) $_3$	(PRESCOTT)
réactif iodocadmique	Alc.	HI	(TARDIVI)

WACHSMUTH n'a pas cité l'atropine parmi les alcaloïdes précipités par son réactif étheré, la combinaison est, en effet, comme nous l'avons observé, décomposée par l'éther. CAILLE et VIEL, au contraire, indiquent que l'atropine précipite par leur réactif aqueux; mais l'atropine ne figure pas dans leur liste d'alcaloïdes donnant des iodostibinates cristallisés stables.

Pour calculer nos résultats nous avons supposé que la formule du précipité était du type général:

SbI_3 Alc. HI = 919,4 où Atropine = Sb. 2,378
I. 0,57

1°- Dosage pondéral:

Après des tâtonnements pour se placer dans les meilleures conditions, nous avons adopté le mode opératoire suivant:

A 10 cm^3 de solution d'atropine nous ajoutons 1,2 cm^3 de réactif et 3 cm^3 d'alcool amylique. Nous agitions. Une partie du précipité passe dans l'alcool amylique sans s'y dissoudre. Le précipité est recueilli sur creuset filtrant, les lavages se font à l'alcool amylique.

Sachant d'après notre formule que 695 g. de sulfate d'atropine correspondent à 1.838,8 g d'iodostibinate, nous trouvons 95 p.100 de l'alcaloïde mis en jeu.

La précipitation en milieu chlorhydrique seul, sans addition d'alcool amylique nous a donné 92,5 p.100, donc l'alcool amylique a diminué la solubilité du précipité dans HCl, dès sa formation.

2°- Dosage de l'iode:

<u>Prise d'essai</u> <u>en sulfate d'a-</u> <u>tropine:</u>	<u>Iode trouvé</u> <u>en mg</u>	<u>Iode théorique</u> <u>en mg</u>
5 mg	43,85	43,85
10	86,5	87,7
15	129	131,55
20	168,7	175,4
25	211,9	219,25

Ces résultats montrent un maximum d'erreur de 4 p.100, sur le chiffre théorique, la combinaison d'atropine contient donc bien 4 I par molécule d'alcaloïde, soit, ici 4.6

3°- Dosage de l'antimoine:

a) précipitation dans un volume de 10 cm³:

<u>Prise d'essai</u> <u>en sulfate d'atro-</u> <u>pine.</u>	<u>Sb fixé en mg</u>			<u>Ecart</u>	<u>Sb théorique</u> <u>en mg</u>
	<u>1°Sé-</u>	<u>2°Sé-</u>	<u>3°Sé-</u>		
	<u>rie</u>	<u>rie</u>	<u>rie</u>		
5 mg	2,39	2,4	2,4)	18	1,75
10	4,3	4,2	4,2)		3,5
15	6,1	6,05	)	18	5,25
20	7,8	7,5	7,6)	16	7,0
25	9,6	9,4	9,3)	18	8,76

b) précipitation dans un volume de 20 cm³:

5 mg	2,7	2,1			1,75
10	4,4			17	3,5
15	6,2	6,2		18	5,25
20	8,0	8,1			7,0
25	9,75	9,9		18	8,76
50		18,6		18	17,5

Ces résultats montrent d'abord que l'écart entre les quantités d'antimoine fixées est constante comme l'écart entre les quantités d'alcaloïde précipitées; il y a donc fidélité dans la précipitation des diverses prises d'essai.

Si on compare maintenant les valeurs obtenues à celles qu'on devrait trouver, on voit qu'elles leur sont toutes supérieures, l'excès étant d'autant plus faible que la quantité de Sb est plus élevée, c'est-à-dire qu'on

se rapproche d'autant plus du chiffre théorique que la prise d'essai est plus riche en alcaloïde. (Graphique n°2)

En exprimant par exemple les résultats des deux premières séries de dosages faites dans un volume de 10 cm³ non plus en Sb disparu, c'est-à-dire fixé dans l'iodostibinate, mais en alcaloïde, on aurait:

<u>Prises d'essai</u> <u>en sulfate:</u>	<u>Alcaloïde trouvé</u> en mg		<u>Alcaloïde théorique</u> en mg
5 mg	5,68	5,71	4,2
10	10,2	9,99	8,3
15	14,4	14,4	12,5
20	18,4	17,8	16,6
25	22,7	22,3	20,8

La supériorité du chiffre trouvé sur le chiffre théorique représente dans la première série:

Pour 1 cm ³ de prise d'essai:	+	35,7	p. 100
2	"	+ 22,8	"
3	"	+ 15,2	"
4	"	+ 10,8	"
5	"	+ 9,1	"

Conclusions:

1°- La précipitation faite dans un volume de 10 ou de 20 cm³ donne des résultats comparables;

2°- La quantité de Sb fixée par l'alcaloïde dans le complexe se rapproche de 1 Sb pour 1 alcaloïde.

3°- La quantité de Sb entraînée est plus importante que celle exigée par la correspondance 1 Sb - 1 Alc., mais l'excès de Sb diminue à mesure que la quantité d'alcaloïde augmente.

4°- La différence entre Sb fixé dans 2 prises d'essai correspond bien à la différence entre les quantités d'alcaloïde précipitées, en se basant sur la correspondance 1 Sb - 1 Alcaloïde.

5°- En se rapportant à des dosages faits concurremment sur solutions témoins, un dosage d'alcaloïde dans une solution inconnue est donc possible, et peut être obtenu très exactement en tenant compte des différences entre les quantités de Sb fixées, ou bien en se référant aux valeurs relatives obtenues.

6°- La combinaison de l'atropine a pour formule :
Sb I₃ Alc.HI

BRUCINE

Brucine (utilisée) : $C_{23}H_{26}N_2O_4 + 2 H_2O = 430$

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré	I	Alc.	HI	(JÖRGENSEN)
	I ₃	Alc.	HI	(PRESCOTT-GOR-
	I ₆	Alc.	HI	" "DIN)
réactif iodomercurique :	(H ₈ I ₂) ₃	(Alc.	HI) ₂	(IONESCO-M.V.)
réactif iodocadmique :	[Cd I ₄]	(Alc.) ₂	H ₂	(DUQUENOIS)
réactif iodostibinique				
éthéré :	(Sb I ₃)	Alc.	HI	(WACHSMUTH)

Dans la formule indiquée par WACHSMUTH,

Brucine = $\begin{matrix} Sb. & 3,536 \\ I. & 0,846 \end{matrix}$

1°) Dosage de l'iode:

<u>Prises d'essai</u>	<u>Hypos 0,1 N</u>	<u>Iode trouvé</u>	<u>Iode théorique</u>
	en cm ³	en mg	en mg
12,5 mg	7,25	92,07	87,7
15	8,7	110,49	105,24
20	11,7	148,59	140,32
25	14,9	189,23	175,4

Les chiffres trouvés s'écartent de 5 p.100 en moyenne des chiffres théoriques, nous estimons que cette approximation est très satisfaisante.

2°) Dosage de l'antimoine:

<u>Prises d'essai</u>	<u>Sb fixé en mg</u> précipitation dans:				<u>Sb théorique</u> en mg
	10cm ³	15 cm ³	20 cm ³		
	1 ^o sér. 2 ^o sér.				
5 mg	1,7	2	1,5	1,65	1,41
10	2,9	3,44	3,3	3,3	2,82
15	4,5	4,78	4,8	4,6	4,24
20	6,1	6,2	6,5	6,4	5,65
25	7,1	7,65		7,8	7,07

Tous les résultats que nous avons obtenus, quel que soit le volume où a eu lieu la précipitation, présentent entre eux une bonne concordance, mais ils sont tous supérieurs aux chiffres théoriques. (Graphique n° 3)

Conclusion: La précipitation de la brucine en milieu aqueux donne une combinaison dont la formule est identique à celle qui a été donnée par WACHSMUTH en milieu étheré, Sb I₃ Alc. HI .

C A F E I N E

Caféine : $C_8H_{10}N_4O_2, H_2O = 212,2$

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré : I_2 Alc. HI et I_4 Alc. HI
(GOMBERG)

réactif iodomercurique: (Hg I_2) Alc. HI (FRANCCIS et BLANC)

CAILLE et VIEL ont préparé un iodostibinate de caféine, cristallisé et stable. Dans nos dosages nous avons supposé, après avoir obtenu nos résultats, que la formule devait être:

(Sb I_3)₂ Alc. = 1200

où Caféine = Sb . 0,871
I . 0,278

Nous indiquons à côté des résultats trouvés, les chiffres théoriques répondant à cette formule.

1°- Dosage de l'iode:

<u>Prises d'essai</u>	<u>Iode trouvé</u> en mg	<u>Iode théorique</u> en mg
10 mg	203,2	215,4
10	201,05	215,4
12,5	283,7	269,1
12,5	282,9	269,1

L'erreur est de 5,5 et 6,5 p. 100 par défaut dans les 2 premiers essais, où la précipitation s'est faite dans un volume de 10 cm³, au contraire de 5 p. 100 environ par excès lorsque le volume est de 5 cm³.

2°- Dosage de l'antimoine:

<u>prises d'essai:</u>	<u>Sb fixé en mg</u>				<u>Sb théorique</u>
	<u>1^o Série</u>		<u>2^o série</u>		
	<u>Précipitation</u>		<u>Précipitation</u>		
	<u>10cm³</u>	<u>20 cm³</u>	<u>10cm³</u>	<u>20cm³</u>	
5 mg	5,4	5,5	6,2	7,1	5,7
10	10,8	10,9	12,7	13,9	11,5
15	15,4	15,9	17,4	19,1	17,2
20	18,8	21,6	21,6	24,8	23,0
25	20,4	26,3	24,0	28,8	28,7

L'écart entre les chiffres trouvés et les chiffres théoriques est dans la plupart des essais assez considérable . Il est évident que la seconde série a donné des résultats beaucoup plus élevés que la première, que le volume soit 10 ou 20 cm³. L'explication serait peut-être dans le fait que les réactifs utilisés dans les deux séries n'avaient pas la même concentration en antimoine: la dilution à 1/5 du réactif pur titrait 25,1 mg en Sb dans 5 cm³ dans le premier cas, et 28,2 mg dans le second. Or, la caféine entraînant dans la combinaison une assez grande quantité d'antimoine, celle-ci appauvrit notablement le réactif qui ne garde peut-être pas un pouvoir précipitant suffisant (nous reverrons le même fait à propos de la quinine). (Graphique n° 4)

On peut noter, par exemple, que dans la première série où dans 10 cm³ 20,4 mg de Sb disparaissent au lieu de 28,7 mg, il ne restait dans le réactif précipitant que 4,65 mg, alors que dans 20 cm³ où la quantité disparue (27,3 mg) se rapproche beaucoup de la quantité théorique, l'excès de réactif contient encore 22,2 mg de Sb.

Conclusion: Les résultats obtenus tant pour l'iode que pour l'antimoine, nous font penser que la formule du précipité doit correspondre à celle que nous avons écrite: $(Sb I_3)_2$ alc., bien que celle-ci ne contienne pas HI.

E M E T I N E . -

Emétine : $C_{29}H_{40}O_4N_2 = 480$

Chlorhydrate d'émétine: $C_{29}H_{40}O_4N_2$, 2 HCl, 3,5 $H_2O = 617$
(contenant 77,9 p.100 d'émétine)

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré : I_2 Alc. HI (PRESCOTT-GORDIN)

réactif iodomercurique: $(Hg I_2)_2$ Alc. HI (IONESCO-M.V.)

CAILLE et VIEL ont dit que l'émétine était précipitée par leur réactif. Nous avons pensé que la formule devait être pour un sel d'émétine:

$Sb I_3$ Alc. 2HI

où Emétine = Sb . 3,942

= I . 0,755

et nous avons calculé les résultats théoriques de nos analyses, faites sur une solution de chlorhydrate d'émétine.

1°- Dosage de l'iode:

La suspension du précipité a été versée sur creuset filtrant contenant 5 cm^3 d'alcool amylique. Les lavages ont été faits à l'alcool amylique ou à l'éther.

<u>Prise d'essai</u> en chlorhy. d' émétine.	<u>Hypos. 0,1 N</u> en cm^3	<u>Hypos. 0,1 N</u> <u>théorique, en cm^3</u>
25 mg	12,6	12,15
25	12,6	"
30	14,45	14,6
30	14,3	"
30	14,9	"

La combinaison iodostibinique d'émétine contient donc bien 5 I par molécule d'alcaloïde, soit, ici, 5.6

2°- Dosage de l'antimoine:

<u>Prises d'essai</u> <u>en chlorhy. d'</u> <u>émétine.</u>	<u>Sb. fixé en mg.</u>				<u>Sb théorique</u>
	<u>Précipitation dans</u>				<u>en mg</u>
	<u>10 cm³</u>		<u>20 cm³</u>		
	<u>1^osérie</u>	<u>2^osérie</u>	<u>1^osérie</u>	<u>2^osérie</u>	
5 mg	1,0	1,0	0,85	0,9	0,98
10	2,1	2,2	1,7	1,75	1,97
15	3,1	3,0	2,6	2,7	2,95
20	4,3	4,2	3,8	3,8	3,94
25	4,8	4,8	4,75	4,8	4,9

La quantité d'antimoine entraînée dans le précipité présente une bonne proportionnalité avec la quantité d'alcaloïde correspondante. De plus, les résultats obtenus présentent une concordance assez remarquable avec les valeurs théoriques. (Graphique N° 5).

Conclusion: Le chlorhydrate d'émétine donne, en milieu aqueux, une combinaison de formule exacte : $\text{Sb I}_3 \text{ Alc. HI}$.

M O R P H I N E

Morphine : $C_{17}H_{19}O_3N$, $H_2O = 303,3$

Chlorhydrate de morphine : $C_{17}H_{19}O_3N$, HCl , $3 H_2O = 375,8$

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodo-ioduré : I_3 Alc. HI (JÖRGENSEN, PRESCOTT)

réactif iodomercurique: $(Hg I_2)$ Alc. HI (FRANCOIS et BLANC)

réactif iodocadmique : $[Cd I_3]$ Alc. H (DUQUENOIS)

réactif iodostibinique: $(Sb I_3)$ Alc. (WACHSMUTH)

(lorsque la morphine réagit à l'état de base).

Utilisant la morphine sous forme de sel, nous attribuons à la combinaison obtenue la formule de WACHSMUTH contenant en plus un HI, soit $(Sb I_3)$ Alc. HI, où

morphine = Sb. 2,339

I. 0,597

I°- Dosage pondéral:

I- Nous avons essayé sur le précipité iodostibinique de morphine l'effet de lavages à HCl dilué; nous n'indiquons ici les résultats obtenus qu'à titre d'illustration numérique de la solubilité de la combinaison (que nous avons mentionnée p.47)

Une prise d'essai de 50 mg de chlorhydrate de morphine doit donner, d'après la formule de WACHSMUTH, 125 mg de précipité. Nos résultats sont les suivants:

- a) après essoration du précipité sans lavages: I80 et I88 mg
- b) après reprise du précipité par 10 cm³ d'HCl I/20 et un lavage par HCl I/20 : I23 et I26 mg
- c) après 2 lavages à HCl I/20 : 80 et 77 mg
- d) après 3 lavages à HCl I/20 : 48 et 51 mg
- e) après 1 lavage à HCl I/20 et un lavage à l'eau distillée: II2 et II5,5 mg

Les chiffres de l'essai b) indiqueraient qu'un contact peu prolongé avec HCl I/20 ne provoque pas de dissolution, mais il est possible qu'un seul lavage soit insuffisant et

alors l'exactitude apparente serait le résultat de deux erreurs, l'une par excès, l'autre par défaut. Quant aux autres résultats ils prouvent que les lavages à HCl dilué et à l'eau sont à proscrire.

2- Le lavage à l'éther du précipité nous permet de retrouver 98 à 102 p.100 du chlorhydrate de morphine mis en jeu.

2°- Dosage de l'iode:

La morphine nous a servi d'exemple, p. 69 dans l'étude générale du dosage de l'iode. Nous retiendrons des résultats inscrits que la précipitation de l'alcaloïde, pour des doses comprises entre 5 et 25 mg, doit se faire dans un volume de 10 cm³. L'écart entre l'iode trouvé et l'iode théorique est en moyenne de 7 p.100.

3°- Dosage de l'antimoine:

Nous avons donné dans l'exemple de la page 70 la quantité d'antimoine fixée par l'alcaloïde, lorsque la précipitation se fait par une même dose de réactif dans des volumes variables.

Nous indiquerons ici les résultats en alcaloïde, et l'écart entre les chiffres trouvés:

<u>Prise d'essai</u> en mg		<u>M O R P H I N E en mg</u> précipitation dans:									
	écart	6 cm ³	écart	10 cm ³	écart	15 cm ³	écart	20 cm ³	écart		
3,8	3,8	14,3	2,3	4,2	2,8	0,94	1,6	pas de			
7,6	3,8	16,6	3	7	3,3	2,6	3,4	précipité			
11,4	3,8	19,6	3,1	10,3	3,7	6	3,6	5,8		2,8	
15,2	3,8	22,7	2,5	14	3,3	9,6	2,3	8,6		2,4	
19		25,2		17,3		11,9		11			

(Graphique n° 6)

Dans le volume de 6 cm³, la précipitation est telle que le résultat est entaché d'une erreur par excès considérable due probablement à une surcharge en réactif dans ce milieu très concentré; c'est ce qu'indiquait déjà le dosage de l'iode.

Au contraire dans les volumes de 15 et 20 cm³ les résultats sont trop faibles, l'alcaloïde n'a précipité qu'en partie.

C'est le volume de 10 cm³ qui apparaît le plus convenable pour fournir des résultats assez voisins des chiffres théoriques (en tenant compte évidemment des conditions opératoires).

Si nous considérons les écarts entre les chiffres trouvés, nous les voyons plus ou moins éloignés de l'écart théorique 3,8 mg, mais ce qui nous a surpris, c'est de constater que le réactif provoquait des précipitations à peu près proportionnelles aux quantités d'alcaloïde en présence, comme cela apparaît dans le graphique, ou les points représentatifs sont situés sur des droites d'inclinaison semblable (Graphique n° 6).

Il serait donc possible, même dans des conditions de précipitation qu'on peut dire mauvaises a priori, de déduire la teneur en alcaloïde d'une solution en se rapportant à des dosages témoins. C'est cette observation qui nous a incité à faire mention de ces résultats.

Conclusion : La précipitation d'un sel de morphine correspond, dans certaines conditions, à la précipitation de la morphine suivant la formule de WACHSMUTH, et peut être représentée par la combinaison $Sb I_3$ Alc. HI, avec toutefois une certaine approximation.

Q U I N I N E .

Quinine : $C_{20}H_{24}O_2N_2 + 3 H_2O = 378,5$

Chlorhydrate de quinine : $C_{20}H_{24}O_2N_2, HCl, 2 H_2O = 396,9$.
(contenant 81,7 p.100 de quinine)

Sulfate de quinine : $(C_{20}H_{24}O_2N_2)_2, H_2SO_4, 2 H_2O = 783$
(contenant 82,8 p.100 de quinine)

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré: nombreux periodures d'iodosulfates,
d'iodochlorhydrates, suivant la nature du sel
de quinine utilisé (JORGENSEN)

réactif iodomercurique : $(Hg I_2)$ Alc. $(HI)_2$ (FRANCOIS et
BLANC)

réactif iodobismuthique: $(Bi I_3)$ Alc. $(HI)_2$ (in Codex)

réactif iodocadmique : $[Cd I_3]$ Alc. H (DUQUENOIS)

réactif iodozincique : $(Zn I_2)$ Alc. $(HI)_2$ (DANET)

réactif iodostibinique : $(Sb I_3)$ Alc. $(HI)_2$ (CAILLE et
VIEL)(WACHSMUTH)

I°) Dosage pondéral:

a) Les dosages portent ^{sur} 10 cm³ de solution à 0,50 g p.100
en chlorhydrate de quinine, soit 50 mg.

Poids théorique de la combinaison : 199,5 mg.

Poids trouvés : 187,2 - 185 - 188,2 mg.

b) Les dosages portent sur 10 cm³ de solution à 0,25 g.
p.100, soit 25 mg.

Poids théorique de la combinaison : 99,7 mg

Poids trouvé: 83 et 86,5 mg.

A propos de ces deux derniers résultats, impliquant une approximation d'environ 17 et 13 p.100 (alors que les chiffres obtenus en a) indiquent 5 à 7 p.100), nous signalerons que la dessiccation du précipité est très délicate lorsqu'il s'agit d'un alcaloïde fixant 2 Sb I₃ 2 HI, parce que la quantité d'iode est très élevée. On assiste vers

60° à une décomposition avec mise en liberté d'iode ou de HI, c'est ce qui s'est passé dans les deux dosages faits sur 25 mg de prise d'essai.

2°) Dosage de l'iode, sur le précipité de coloration orangée lavé à l'éther.

1°- A partir d'une solution de sulfate de quinine, à 0,50 g p. 100.

<u>Prises d'essai</u> en sulfate de q.	<u>Hypos. O, I N</u> en cm ³	<u>Hypos. théorique, en cm³</u> pour	
		1 Sb I ₃ . 2 HI	2 Sb I ₃ . 2 HI
10 mg	10,1	7,6 cm ³	12,2 cm ³
15	16,1	11,4	18,3
25	26,4	19	30,5

2°- A partir d'une solution de chlorhydrate de quinine à 0,50 g p. 100.

<u>Prises d'essai</u> en chlorhy. de q.	<u>Hypos. O, I N</u> en cm ³	<u>Hypos. théorique en cm³</u> pour	
		1 Sb I ₃ . 2 HI	2 Sb I ₃ . 2 HI
5 mg	5,95	3,7	6
10	11,9	7,5	12
15	18,3	11,2	18,1
20	23,7	15	24,2
25	28,8	18,7	30,2

Il apparaît, d'après ces résultats, que la formule de la combinaison iodostibinique contient 8 iode et non 5 par molécule de quinine (soit 48 iode trouvés dans le dosage). Les chiffres obtenus avec le sulfate sont notablement plus faibles que ceux obtenus avec le chlorhydrate, mais se rapprochent quand même davantage des valeurs en iode calculées pour 2 Sb I₃ que pour 1 Sb I₃.

3°) Dosage de l'antimoine:

1°- Après précipitation de chlorhydrate de quinine:

Prises d'essai en chlorhyd. de q.	Sb. fixé en mg				Sb théorique en mg	
	précipitation dans				pour	
	10 cm ³	20 cm ³	10 cm ³	20 cm ³	1 Sb I ₃	2 Sb I ₃
	1° sé- rie.	2° sé- rie.	1° sé- rie.	2° sé- rie.		
5 mg	2,7	2,7	3,5	3,5	1,5	3,
10	5,8	5,7	6,3	6,9	3	6,1
15	8,6	8,5	8,9	9,2	4,6	9,2
20	11,5	11,5	11,1	11,1	6,1	12,2
25	14,3	14,7	12,7		7,6	15,3

(Graphique n° 7)

2°- Après précipitation de sulfate de quinine.

Prises d'essai en sulfate de quinine	Sb fixé en mg		Sb théorique en mg	
	précipitation dans		pour	
	10 cm ³		1 Sb I ₃	2 Sb I ₃
5 mg	4,3		1,5	3
10	5,7 et 5,2		3	6,1
15	7,6		4,6	9,3
20	10,2		6,1	12,2
25	12,6 et 13,5		7,7	15,5

La quantité de Sb entraînée dans le précipité confirme nos résultats gravimétriques et nos dosages d'iode : il y a 2 Sb I₃ par molécule d'alcaloïde.

Conclusion: Les sels de quinine précipitent avec le réactif iodostibinique en donnant une combinaison de formule:



S P A R T E I N E

Spartéine : $C_{15}H_{26}N_2 = 234$

Sulfate de spartéine: $C_{15}H_{26}N_2, H_2SO_4, 5 H_2O = 422,3$
(contenant 78,7 p.100 d'alcaloïde)

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré : I_2 Alc. HI (BERNHEIMER, in LIN-

réactif iodomercurique: $(Hg I_2)$ Alc. $(HI)_2$ (FRANCOIS et BLANC^{RIX})

réactif iodoargentique: $(Ag I)$ Alc. HI (WACHSMUTH)

réactif iodostibinique: $(Sb I_3)$ Alc. $(HI)_2$ (WACHSMUTH)

1°) Dosage pondéral, sur 10 cm³ de solution de sulfate de spartéine à 0,50 g p.100, soit une prise d'essai de 50 mg en sulfate de spartéine.

Poids trouvés: 159 mg

Poids théorique:

164,5 mg

formule WACHSMUTH: 117 mg

- avec 2 Sb I₃ : 177 mg

La pesée de la combinaison iodostibinique indique que la formule du précipité obtenu contient probablement 2 Sb I₃.

2°) Dosage de l'iode:

<u>Prises</u> <u>d'essai</u>	<u>Hypos. O, I N</u> <u>en cm³</u>	<u>Iode en mg</u>	<u>Iode théorique en mg</u> <u>pour</u>	
spartéine.			I Sb I ₃ . 2 HI	2 Sb I ₃ . 2 HI
12,5 mg	14,3	181,6	112,6	180,3
17,5	19,85	252	157,6	252,5
25	28,9	367	225,4	360,7

Le dosage de l'iode du précipité confirme le dosage gravimétrique: il y a 2 Sb I₃ par molécule de spartéine.

3° Dosage de l'antimoine:

<u>Prise d'essai</u> en sulfate de spartéine.	<u>Sb fixé en mg</u> précipitation dans 10 cm ³ 20 cm ³				<u>Sb théorique</u> en mg. pour 2 Sb I ₃
	1 ^o sé- rie	2 ^o sé- rie	1 ^o sé- rie	2 ^o sé- rie.	
2,5 mg	1,7	1,7	1,6	1,6	1,44
5	2,5	2,7	3,2	2,8	2,88
7,5	3,6		5	4,7	4,32
10	4,3		5,8	7,1	5,76
12,5	6,8	6,7	8	6,8	7,2
15			7,9		8,6
25			13,3		14,4

La proportion d'antimoine dans le précipité indique la présence de 2 Sb par molécule d'alcaloïde.

(Graphique n° 8)

Conclusion: La spartéine (à l'état de sel) donne avec le réactif iodostibinique de CAILLE et VIEL une combinaison de formule:



STRYCHNINE

Strychnine : $C_{21}H_{22}O_2N_2 = 334,4$

Sulfate de strychnine: $(C_{21}H_{22}O_2N_2)_2, H_2SO_4, 5 H_2O = 857$

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodoioduré	: I ₂	Alc. HI (JÖRGENSEN)
	I ₆	Alc. HI (PRESCOTT et GORDIN)

réactif iodomercurique
(Hg I_2) Alc. HI (FRANCOIS et BLANC)

réactif iodo- bismuthique:
(Bi I₃)₂ (Alc. HI)₃ (PRESCOTT)

réactif iodocadmique $[Cd I_2]$ Alc. H (DUQUENOIS)

réactif iodoargentique $(AgI)_5$ Alc. HI (WACHSMUTH)

réactif iodostibinique:
(Sb I₃) Alc. HI (WACHSMUTH)

Dans la formule de l'iodostibinate de WACHSMUTH dont
le poids moléculaire est 965, Strychnine = Sb .2,746
I .0.658

Nous avons fait nos dosages sur une solution de sulfate de strychnine à 0,25 g p.100.

1°) Dosage pondéral:

Les lavages se font soit avec une solution alcoolo-éthérée (1 p. pour 6 p.) soit à l'éther.

Les pesées nous ont donné 24,6 et 24,8 mg pour une prise d'essai de 25 mg, soit 98,5 et 99 p. 100 du résultat théorique.

2°) Dosage de l'iode:

D'après la formule de la combinaison, une molécule de sulfate de strychnine fixera 8 I.

<u>Prises d'essai</u> en strychnine	<u>Hypos. 0,1 N</u> en cm ³	<u>Iode trouvé</u> en mg	<u>Iode théorique</u> en mg.
7,5 mg	4,7	59,6	53,3
12,5	7,1	90,1	88,9
12,5	7,1	90,1	88,9
17,5	10,5	133,35	124,5
25	14	177,8	177,8
25	13,7	174	177,8

Les résultats sont acceptables dans l'ensemble, à l'exception de la première prise d'essai.

3°) Dosage de l'antimoine:

<u>Prise d'essai:</u> en strychnine	<u>Sb fixé en mg</u> <u>précipitation dans</u>		<u>Sb théorique</u>
	10 cm ³	20 cm ³	
2,5 mg	1,2		0,7
5	1,8	1,6	1,4
7,5	2,6	2,3	2,1
10	3,0	2,8	2,8
12,5	3,8		3,5
15		4,0	4,2
20		5,5	5,6
25		6,8	7,0

Ces valeurs sont représentées sur le graphique n° 9.

Le dosage de l'antimoine donne, comme le dosage de l'iode, des résultats identiques, ou presque identiques aux résultats théoriques calculés sur la fixation d'un Sb I₃ par molécule d'alcaloïde.

Conclusion: La formule de la combinaison iodostibinique de la strychnine précipitée à l'état de sel est identique à celle de WACHSMUTH



A M I D O P Y R I N E .
(Pyramidon)

amidopyrine : $C_{13}H_{17}N O = 231,3$

Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodomercurique : $Hg I_2$ Pyr. HI (MARICQ)(48)

réactif iodocadmique : $[Cd I_2]$ Pyr. (DUQUENOIS)

$[Cd I_2]$ 2 Pyr. (SOUCHAY)(68)

$[Cd I_3]$ (Pyr. HI) $_2$ (SOUCHAY)(68)

réactif iodocobaltique : $Co I_2$ 2 Pyr. (WACHSMUTH)(77)

L'amidopyrine précipite avec le réactif iodoantibiotique.

1°) Dosage de l'iode.

Prise d'essai	Hypos. O, I N en cm^3	Iode en mg	Iode théorique en mg	
			(6 I)	(5 I)
12,5 mg	18,8 cm^3	238,7	248	206
12,5	18,6	236,2	-	-
7,5	11,9	151,1	148,2	123,5
7,5	11,95	151,7	-	-

Le dosage de l'iode indique qu'il y a dans la combinaison 6 I par molécule de pyramidon.

2°) Dosage de l'antimoine:

Prise d'essai	Sb fixé précipitation dans			Sb théorique	
	10 cm^3	20 cm^3		(1 Sb)	(2 Sb)
	1° série 2° série				
5	4,2	4	4,3	2,6	5,2
10	8	7	7,9	5,2	10,4
15	11,7	10,9		7,8	15,7
20	15	14,1	15	10,4	20,9
25	18,1	17	18	13	26

Les chiffres trouvés correspondent à 1,4-1,6 Sb par molécule de pyramidon.

A cause des résultats en Sb, nous ne pouvons attribuer à la combinaison iodostibinique du pyramidon la formule $(\text{Sb I}_3)_2 \text{Pyr.}$

Si nous écrivons la formule $(\text{Sb I}_3)_{1,5} \text{Pyr. HI}$ pour être en accord avec les résultats en Sb, les chiffres d'iode trouvés sont beaucoup plus éloignés des chiffres correspondant à 5,5 I. que de ceux qui correspondent à 6 I.

Conclusion: Il nous est difficile de donner une formule à la combinaison de l'amidopyrine, qui semble contenir 6 I et 1,4 à 1,6 Sb par molécule d'amidopyrine.

ANTIPIRYRINE

Antipyrine : $C_{11}H_{12}N_2O = 188,2$

Combinaisons iodurées obtenues avec :

réactif iodomercurique : $(Hg I_2) (Ant)_2 HI$ (MARICQ)(48)

réactif iodocadmique : $(Cd I_2) (Ant)_2$ (SCHUYTEN)

L'antipyrine précipite avec le réactif iodostibinique, et CAILLE et VIEL ont utilisé l'antipyrine pour rechercher l'antimoine.

La formule de la combinaison obtenue n'a pas été indiquée. Le précipité se dissout dans les solvants organiques, c'est pourquoi nous n'avons pu faire le dosage de l'iode.

Dosage de l'antimoine:

<u>Prise d'essai:</u>	<u>Sb fixé en mg</u>						<u>Sb théorique,</u>
	<u>Précipitation dans</u>						<u>en mg</u>
	<u>10 cm³</u>			<u>20cm³</u>			<u>(1 Sb I₃)</u>
	<u>1^osé- rie</u>	<u>2^osé- rie</u>	<u>3^osé- rie</u>	<u>1^osé- rie</u>	<u>2^osé- rie</u>		
2,5 mg		2,3					1,6
5	4,4			4,2			3,2
7,5		5,5					4,8
10	8		6,9	7,7	7		6,4
12,5		9		10,1			8
15	11,8			11,8			9,9
20	15,1		12,4	14,8	13,3		12,9
25	18,2		14,9	18,2	18,6		16

Les résultats obtenus sont plus ou moins éloignés des chiffres théoriques correspondant à 1 Sb par molécule d'antipyrine, cependant la correspondance moyenne est 1,1 Sb.

Conclusion: Une molécule d'antipyrine est liée à une molécule (ou une quantité un peu supérieure) de Sb, lors de sa précipitation par le réactif iodostibinique. Nous pensons que la formule de la combinaison est:

Sb I₃ Ant.(?) ou Sb I₃ Ant. HI (?)

NOVOCAINE

(= Scurocaïne = chlorhydrate de procaïne = ...etc).



Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodomercurique : $(\text{Hg I}_2)_n$ Nov. HI (MARICQ)(48)

réactif iodocadmique = $[\text{Cd I}_4]$ (Nov.)₂ H₂ (DUQUENOIS)

La novocaïne donne avec le réactif iodostibinique un précipité qui est jaune au moment de sa formation, mais devient rapidement rougeâtre. Ce précipité centrifugé, et débarrassé de la solution surnageante vire franchement au rouge orangé et disparaît peu à peu.

La novocaïne donne donc une combinaison instable. Il nous a d'ailleurs été impossible de faire le dosage de l'iode, car le précipité dissout dans les solvants.

Dosage de l'antimoine:

<u>Prises d'essai:</u>	<u>Sb fixé en mg</u> <u>précipitation dans</u>		<u>Sb théorique</u> <u>en mg</u> (pour 1 Sb. Inov)	<u>Nombre de Sb</u> <u>trouvé</u> <u>par molécule</u> <u>de novocaïne</u>
	<u>10 cm²</u>	<u>20 cm²</u>		
	<u>1^{re} série</u>	<u>2^{de} série</u>		
3 mg	1,3		1,34	1
5		3,9	2,23	1,7
6	3,4		2,68	1,1
9	6,1		4,02	1,5
10		7,8	4,47	1,7
12	8		5,36	1,5
15	9,8	11	6,6	1,6
18		13,2	8,04	1,6
20		14,9	8,94	1,6
24		16,8	10,07	1,6
25		16	11,1	1,4
30		18,7	13,4	1,3

La novocaïne entraîne en moyenne dans sa précipitation, 1.5 Sb par molécule. La coloration du précipité nous fait pressentir qu'une grande quantité d'iode est également entraînée, d'ailleurs dès que la prise d'essai atteint 12 mg de novocaïne, il est nécessaire de rajouter

de l'iodure de potassium au moment de l'addition de KIO_3 pour solubiliser l'iode mis en liberté, alors que, normalement, pour les quantités d'antimoine fixées, de l'ordre de celles que nous avons notées ici, l'iodure de potassium du réactif suffit à solubiliser l'iode provenant de l'excès d'iodate de potassium.

Conclusion: Par dosage de l'antimoine disparu lors de la précipitation de la novocaïne, nous estimons que la combinaison obtenue contient (l'iode mis à part) : 1,5 Sb. 1 Nev.

V I T A M I N E B₁

(Chlorhydrate de thiamine)



Combinaisons iodurées obtenues avec:

réactif iodomercurique : $(Hg I_2)_3 V^+ (HI)_2$ (WACHSMUTH)(78)
 réactif iodobismuthique: $(Bi I_3)_{4,5} 2V^+ (HI)_3$ (id.)(80)
 réactif iodoargentique : $(Ag I)_{3,5} V^+ (HI)_2$ (id.)(80)
 réactif iodoplombique : $(Pb I_2)_2 V^+ (HI)_2$ (id.)(80)
 réactif iodostibinique : $(Sb I_3)_2 V^+ (HI)_2$ (id.)(82)

1°) Dosage de l'iode, sur le précipité lavé à l'éther:

<u>Prise d'essai</u>	<u>Hypos. 0,1 N</u> en cm ³	<u>Iode en mg</u>	<u>Iode théorique</u> en mg
I2 mg	I6,05	203,83	205,86
I2	I6,1	204,47	205,86
I2	I6,15	205,10	205,86
I5	20,05	254,63	257,33
I5	20,05	254,63	257,33
I5	20,1	255,27	257,33

Nos résultats sont en excellent accord avec ceux qu'exige la formule de WACHSMUTH contenant 2 Sb I₃ 2 HI. L'erreur est de 1 p.100.

2°) Dosage de l'antimoine:

<u>Prise d'essai</u>	<u>Sb fixé en mg</u> <u>précipitation dans</u>		<u>Sb théorique en mg</u>
	10 cm ³	20 cm ³	
2 mg	I,3		I,37
4		3	2,74
6	3,5		4,11
8		5,1	5,48
10	5,5		6,8
12		7,4	8,22
16		9,9	10,9
20		12,6	13,7

(Graphique n° 10)

La concordance entre les résultats théoriques et les résultats trouvés prouve que la combinaison de la vitamine B₁ a bien la formule que lui a attribuée WACHSMUTH par précipitation en milieu étheré.

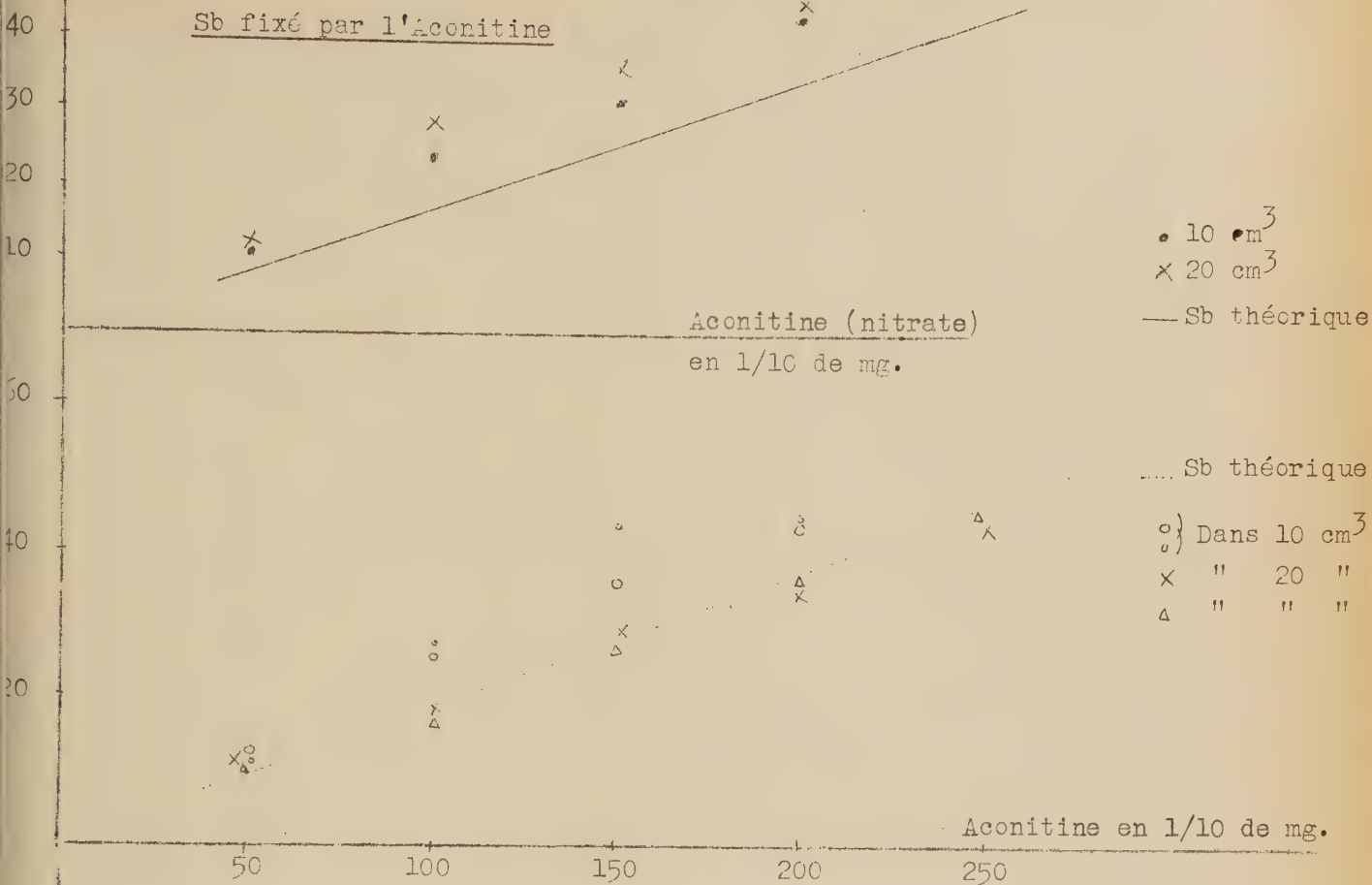
Conclusion: La vitamine B₁ donne, avec le réactif iodostibinique de CAILLE et VIEL, une combinaison ayant exactement la formule indiquée par WACHSMUTH.



Sb en 1/10
de mg

N° 1:

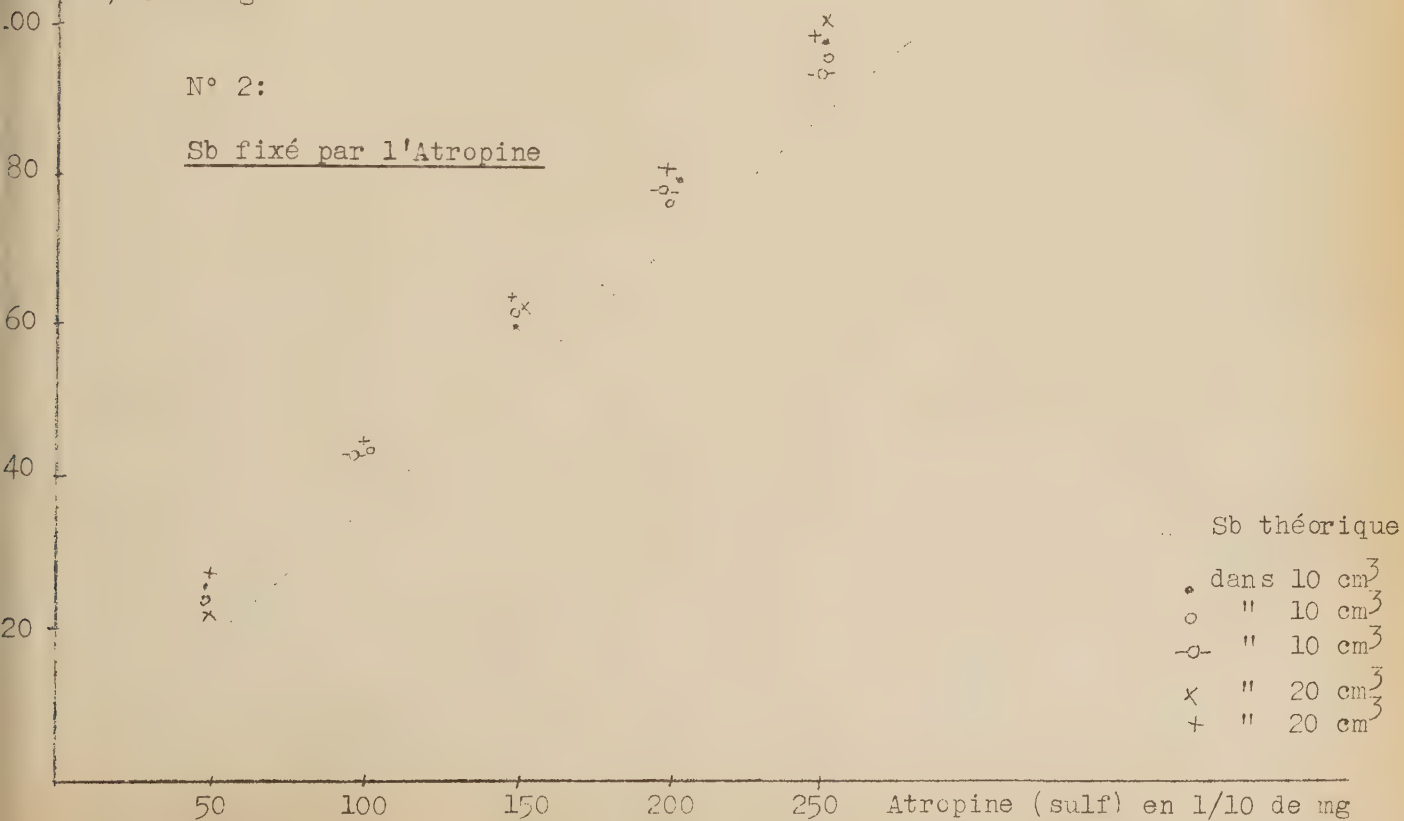
Sb fixé par l'Aconitine



Sb en 1/10 de mg.

N° 2:

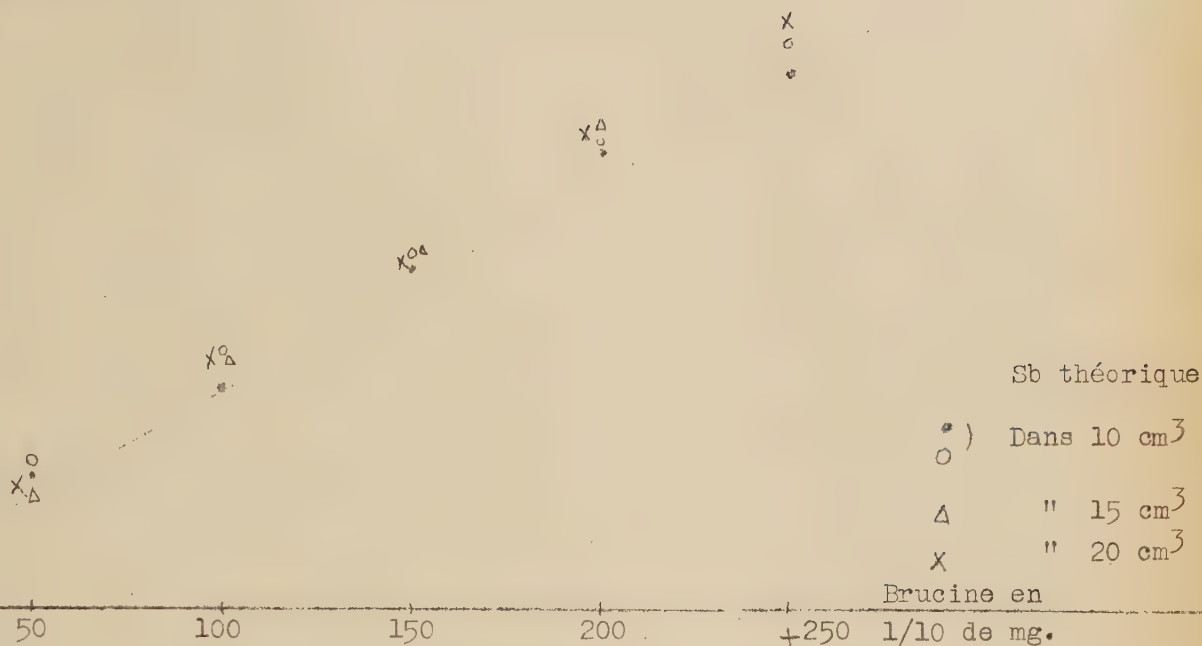
Sb fixé par l'Atropine



N° 3:

Sb fixé par la Brucine

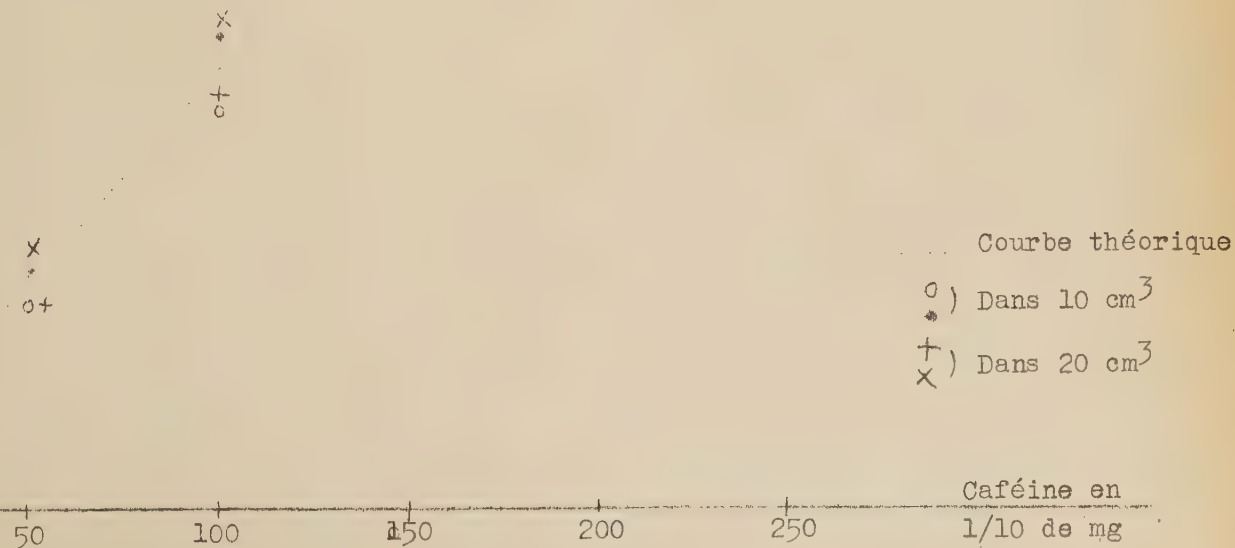
en 1/10 de mg



N° 4:

Sb fixé par la Caféine

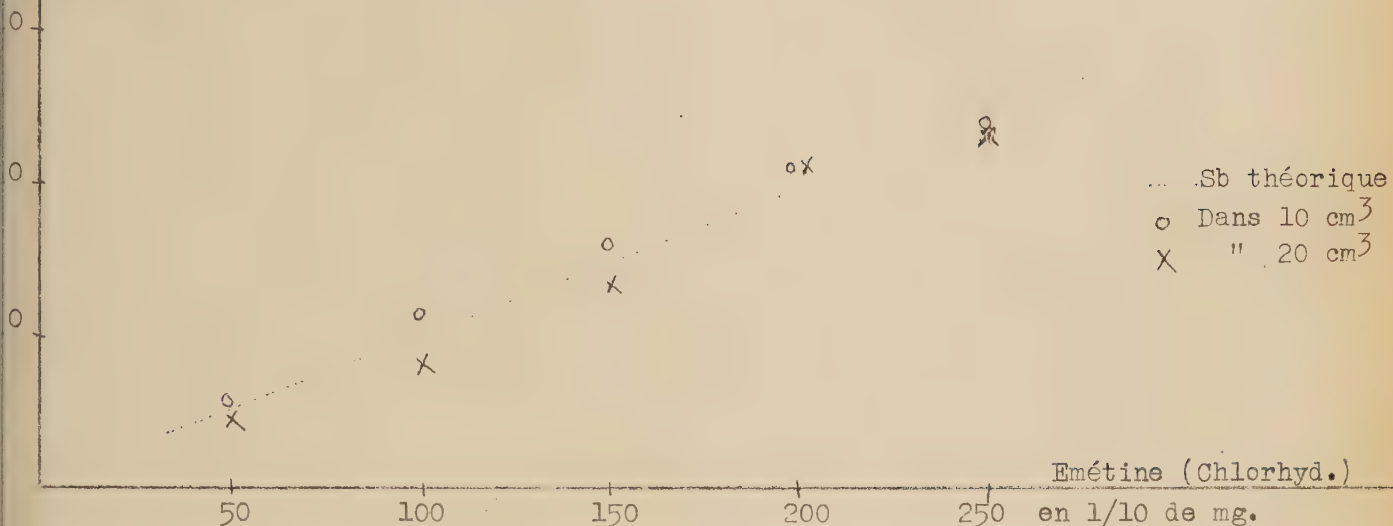
en 1/10 de mg



N° 5:

Sb fixé par l'Emétine

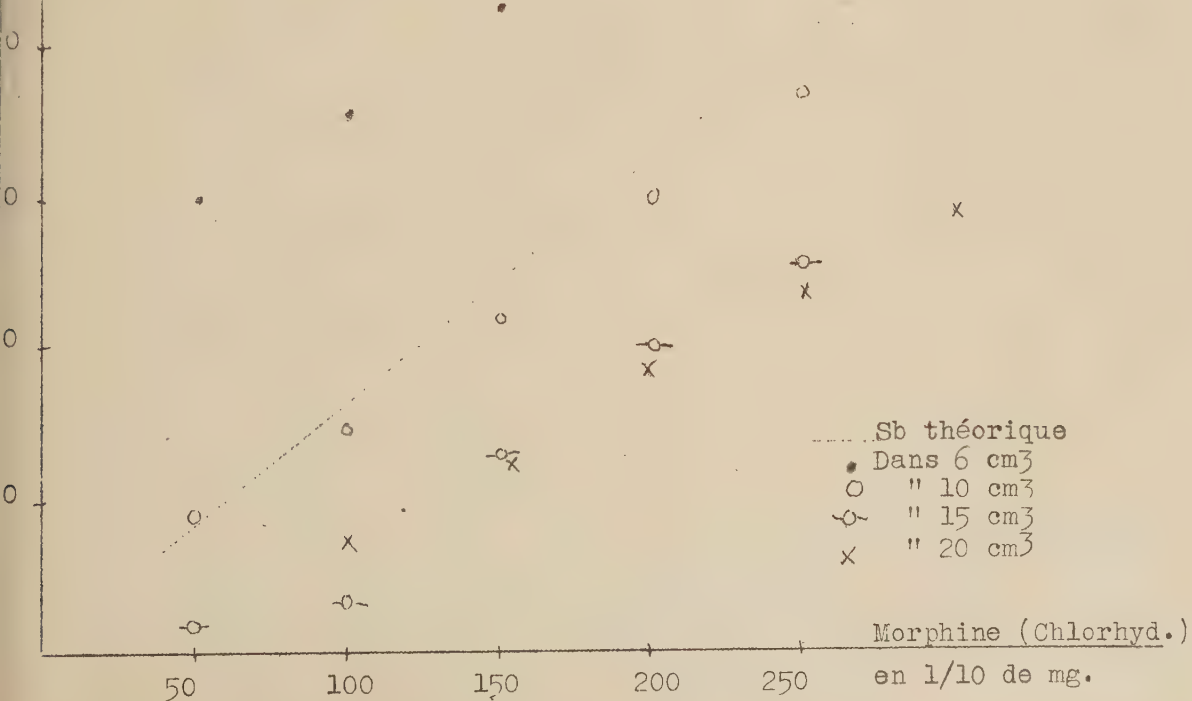
b en 1/10
de mg



N° 6:

Sb fixé par la Morphine

b en 1/10
de mg



N° 7:

Sb fixé par la Quinine

Sb en 1/10
de mg

°0
x+

120

100

80

60

40

20

--- Sb théorique

°) Dans 10 cm³

x) Dans 20 cm³

Quinine (Chlorhydrate)
en 1/10 de mg.

50

100

150

200

250

N° 8:

Sb fixé par la Spartéine

Sb en 1/10
de mg

80

60

40

20

0

... Sb théorique

°) Dans 10 cm³

" " "

" " "

" " "

x) " 20 cm³

+ " "

Spartéine (sulf.)
en 1/10 de mg

25

50

75

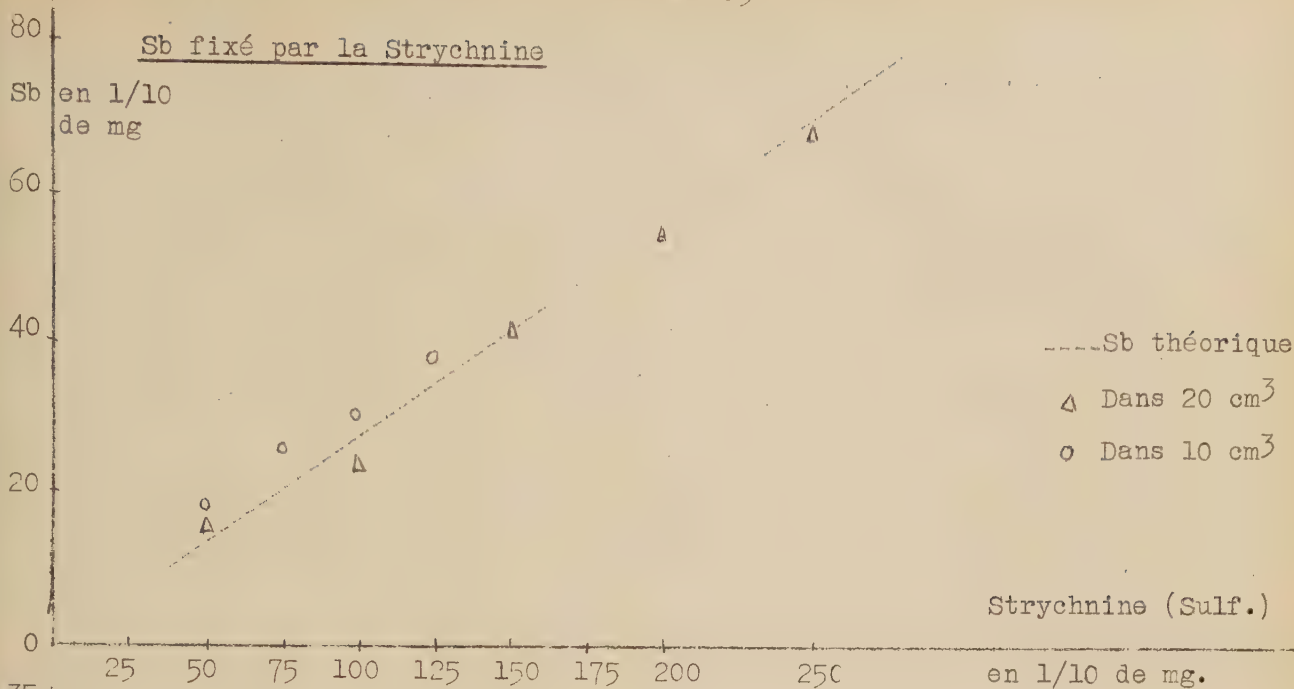
100

125

N° 9:

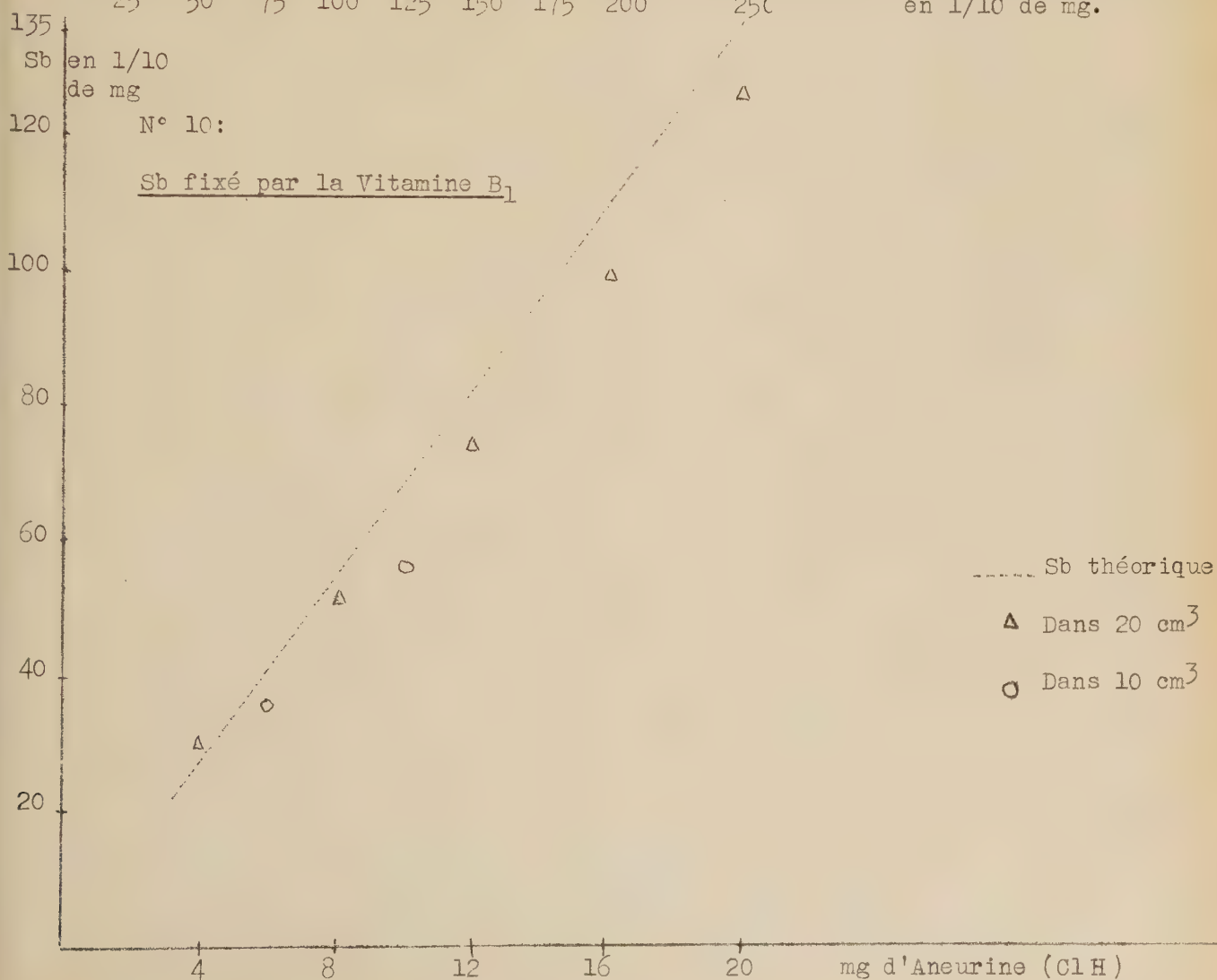
- 103 -

Sb fixé par la Strychnine



N° 10:

Sb fixé par la Vitamine B₁



6 - EXTRACTION DES ALCALOÏDES DE LEURS COMBINAISONS.

CAILLIE et VIEL avaient déjà remarqué que le précipité alcaloïdique traité par un alcali était décomposé et l'alcaloïde se trouvait libéré. Celui-ci pouvait être extrait par un solvant et les auteurs démontraient qu'il n'avait pas été altéré au cours de ces opérations.

Nous nous sommes donc proposé d'extraire les alcaloïdes de leurs combinaisons avec le réactif iodostibinique.

Nous avons fait la précipitation en tubes coniques, agité et centrifugé 2 minutes, nous avons décanté aussitôt et retourné le tube sur un papier filtre afin d'enlever le plus possible de liqueur; le précipité étant bien adhérent au fond du tube, il n'y a pas de pertes,. Après quelques minutes nous traitons le précipité par un alcali. Nous avons essayé la soude, la potasse à diverses concentrations, l'ammoniaque, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium et les bicarbonates correspondants, enfin la magnésie et la chaux. L'addition d'un alcali provoque inévitablement la précipitation de l'antimoine, mais il est possible d'ajouter des quantités telles d'alcali que finalement on aboutit à une solution limpide.

On peut aussi transformer l'alcaloïde en tartrate d'alcaloïde en dissolvant le précipité dans une solution à 20 p.100 d'acide tartrique. L'addition ultérieure d'une quantité suffisante d'alcali mettra l'alcaloïde en liberté.

Quel que soit le procédé choisi, les solutions obtenues seront traitées par un solvant, le plus souvent le chloroforme, dans une ampoule à décantation. Nous faisons en général deux extractions, parfois trois. Le solvant reçu dans un cristallisateur taré est évaporé. Le résidu est pesé après séjour au dessiccateur.

Certains alcaloïdes ont été obtenus cristallisés: caféïne, strychnine, quinine, codéine.

Nous avons pu appliquer cette méthode d'extraction des alcaloïdes à quelques préparations galéniques, comme nous le verrons (p.108).

-

Atropine (Sulfate)

Il nous a été impossible de retrouver plus de 25 p.100 d'atropine lors de son extraction à partir du précipité.

Nous avons fait varier alcali et solvant sans pouvoir obtenir de meilleurs résultats:

A partir du tartrate formé, nous avons libéré l'alcaloïde par la lessive de soude ou par le carbonate de sodium et pratiqué l'extraction à l'aide du chloroforme. Le rendement restait de 25 p.100 environ.

Le précipité traité par la soude diluée, suivi d'une extraction par le chloroforme, ou bien traité par l'ammoniaque, suivi d'une extraction par l'éther nous a donné des résultats encore plus faibles.

Caféine

Nous avons utilisé 3 modes opératoires différents pour extraire la caféine de sa combinaison iodostibinique. Les prises d'essai contenaient 50 mg d'alcaloïde.

1) Le précipité est traité par la chaux éteinte pour obtenir une pâte. Celle-ci est triturée avec du chloroforme. Le solvant blanchâtre, opalescent, doit être filtré avant d'être évaporé.

Pesées: 46,6 mg et 47,2 mg

2) Le précipité est traité par une solution de K_2CO_3 . L'épuisement est fait au chloroforme. Il est nécessaire d'agiter très énergiquement afin de faire adhérer le précipité d'antimoine aux parois. Le résidu est formé d'aiguilles blanches caractéristiques.

Pesées: 49,1 mg et 49,25 mg.

3) Le précipité est dissous dans l'acide tartrique à 10 p.100. La solution est alcalinisée par de la soude à 25 p.100, puis extraite au chloroforme.

Le résidu d'évaporation est constitué par de splendides aiguilles.

Pesées: 50,2 mg et 50,15 mg.

Cocaïne (Chlorhydrate)

La précipitation est faite sur 50 mg de cocaïne. La combinaison est dissoute dans de la lessive de soude diluée; la solution obtenue est extraite par le chloroforme.

Deux pesées sur des prises d'essai identiques ont donné 99 et 99,5 p.100 de la cocaïne mise en jeu.

-

Codéine

La précipitation se fait sur 10 cm³ de solution chlorhydrique de codéine à 0,35 g.p.100. Le précipité est traité par 4 cm³ de lessive de soude; il se forme un précipité blanchâtre qui est redissous en grande partie par addition de 8 cm³ d'eau distillée. On transvase liqueur et précipité dans une ampoule à décantation. Dès qu'on ajoute le chloroforme, le précipité (constitué par la codéine) se dissout. On fait deux extractions, l'une par 30 cm³, l'autre par 20 cm³ de solvant.

Le résidu d'évaporation du chloroforme est incolore et huileux. Il est traité par de l'éther aqueux. La solution étherée laisse par évaporation un produit blanc, pulvérulent, finement cristallisé.

La pesée donne: 34,8 mg (pour une prise d'essai de 35 mg de codéine).

D'autres expériences nous ont régulièrement fourni un rendement de 98 à 98,5 p.100 de l'alcaloïde mis en jeu.

-

Morphine (Chlorhydrate)

Nous avons traité le précipité par l'ammoniaque et pratiqué l'extraction par l'alcool amylique à 60°. Le résidu d'évaporation a été traité par HCl N/2 pour former le chlorhydrate de morphine. Nous n'avons retrouvé que 50 p. 100 environ du sel mis en jeu.

En passant par le tartrate, puis traitement par l'ammoniaque et extraction par l'alcool amylique, nous obtenons des résultats voisins des précédents.

En déplaçant l'alcaloïde par l'ammoniaque ou le carbonate de sodium, avant d'extraire par le chloroforme les résultats restent faibles.

Quinine (Chlorhydrate)

Nous opérons sur 20 cm³ de solution à 0,25 p.100 en chlorhydrate. La quinine est mise en liberté par la soude diluée et l'extraction se fait par le chloroforme.

Résidu d'évaporation: cristaux caractéristiques de quinine.

Dans 3 essais similaires nous trouvons:

93 - 93,9 - et 94,8 p.100 de la quinine utilisée.

Spartéine (sulfate)

Le précipité est traité par l'acide tartrique puis par la lessive de soude. On extrait par l'éther; le résidu d'évaporation est un liquide huileux brunâtre.

Pesée: 103 à 107 p.100 de la spartéine utilisée. L'extraction par l'éther après traitement par : K_2CO_3 est difficile et le résidu d'évaporation est souillé.

Strychnine (sulfate)

Le précipité de strychnine a été traité par une solution concentrée de carbonate de sodium. On pratique l'extraction, en agitant énergiquement, avec du chloroforme qui est le meilleur solvant de la strychnine.

Le résidu est cristallisé et représente 95 à 97 p.100 de la strychnine contenue dans la prise d'essai.

7- APPLICATION DU DOSAGE A QUELQUES PREPARATIONS

GALENIQUES

Lorsqu'on tente une précipitation directe dans les solutions chlorhydriques des extraits ou des teintures (privées de l'alcool), les combinaisons sont souillées et les dosages gravimétriques ou chimiques donnent des résultats toujours trop élevés. La méthode n'est utilisable que pour extraire l'alcaloïde et ensuite le peser, encore faut-il qu'il n'y ait pas eu trop de substances étrangères entraînées dans le précipité.

Nous pouvions, évidemment, avant de précipiter l'alcaloïde, pratiquer une extraction comme dans les méthodes classiques; mais alors la méthode n'offrant pas, par elle-même, un avantage sur les autres techniques, perdait son intérêt.

Nous nous sommes proposé d'éliminer les substances gênantes par défécation. Malheureusement, malgré tous nos essais, nous n'avons pu retenir que quelques défécants et leur application en est très réduite.

Des essais de purification par le charbon animal n'ont pas été poursuivis en raison de la variabilité d'absorption des charbons de provenance diverse, et la difficulté à trouver la quantité exacte de charbon à utiliser pour obtenir des résultats fidèles.

Quant à la chromatographie utilisée pour éliminer les substances gênantes, elle nous a paru, au contraire, d'un emploi facile, et d'un grand intérêt.

Voici quelques résultats obtenus:

10-Précipitation directe de la combinaison alcaloïdique

Après précipitation directe dans la teinture de Noix vomique, (privée d'alcool et remise en solution dans HCl I) l'extraction de l'alcaloïde conduit à un résidu huileux légèrement jaunâtre pesant 29,5 mg, la prise d'essai contenant 22 mg. Mais une seconde précipitation de ce résidu alcaloïdique conduit à un résultat correct.

Des purifications successives sont donc nécessaires pour obtenir un produit pur. C'est le cas de la plupart des préparations galéniques.

L'extrait de Cola, au contraire, n'exige qu'une précipitation:

0,50 gr d'extrait titré à 5 p.100 en caféine sont dissous dans 10 cm³ de HCl I/10. On ajoute 2 cm³ de réactif, on agite et centrifuge. Le précipité, jaune sale, est traité par une solution d'acide tartrique à 10 p.100 jusqu'à dissolution totale. Le tartrate de caféine formé est décomposé par la soude diluée jusqu'à réaction alcaline. On épuise à trois reprises, dans une ampoule à décantation, par du chloroforme (8-5-5 cm³). On soutire le chloroforme dans un cristalliseur taré. On évapore à 60°.

Résidu: splendides aiguilles caractéristiques de

caféine.

Pesées: 23,8 ; 23,8 ; 24 ; 25,8 mg

pour une prise d'essai contenant 25 mg de caféine.

2°- Utilisation de défécants

Dans la plupart des cas, il nous a été impossible d'obtenir une défécation suffisante, la pesée du précipité et les dosages chimiques donnaient toujours une erreur par excès. Parfois, mais plus rarement, l'alcaloïde était retenu en partie par le précipité formé.

Nous avons utilisé les réactifs suivants:

Ferrocyanure de potassium en solution à 15 p.100;
sulfate de sodium à l'état pur; ferrocyanure de potassium
+ sulfate de zinc; tungstate de sodium + sulfate de zinc;
acétate basique de plomb.

Seuls parmi les extraits et teintures que nous avons utilisés, ceux de Quinquina se sont prêtés à des défécations satisfaisantes.

Extrait fluide de Quinquina (titré à 4,25 g d'alcaloïdes p. 100)

1 gr d'extrait est additionné de 1 cm³ de solution de tungstate de sodium à 10 p.100. On mélange soigneusement à l'aide d'un agitateur. Il se forme une masse semi-liquide jaune crème qu'on dilue dans 15 cm³ d'HCl 1/10. On centrifuge et traite deux fois le culot par 5 cm³ d'HCl 1/10. On réunit les solutions chlorhydriques, on ajoute 2 cm³ d'HCl 1/5 et on précipite 10 cm³ de solution par 1,5 cm³ de réactif. On centrifuge, on recueille le précipité sur creuset filtrant et on le lave à l'éther.

La pesée permet de retrouver 96 et 97 p.100 du titre indiqué.

Dans les cas de défécation insuffisante, où la combinaison se trouve légèrement souillée, on peut, comme dans la précipitation directe, extraire l'alcaloïde.

Exemple: l'extrait d'Ipéca.

On fait une solution de 0,50 gr d'extrait dans l'eau distillée. On ajoute 2 gr. de Sulfate de sodium et on

triture convenablement. On acidifie avec HCl 1/10 et on centrifuge. Le précipité est lavé avec HCl 1/10, et aux liqueurs réunies on ajoute le réactif. Le précipité est jaune. Il est traité par l'ammoniaque directement dans le tube à centrifuger. La liqueur contenant un faible précipité brun noirâtre est traité par le mélange chloroforme 2p., éther 1p. On renouvelle deux fois l'extraction. On filtre le solvant et on évapore. Le résidu est jaunâtre non cristallisé.

Pesée: 23,2 mg , et 22,65 mg.

La prise d'essai contenait 23,8 mg d'alcaloïdes totaux.

3°- /Essais d'utilisation du charbon animal/

Teinture de Noix vomique: La teinture évaporée jusqu'à consistance sirupeuse est traitée par HCl $\frac{1}{10}$, puis versée sur creuset filtrant contenant un peu $\frac{10}{5}$ de charbon animal lavé au préalable à HCl $\frac{1}{5}$. Le charbon sur lequel est passée la solution $\frac{5}{5}$ chlorhydrique est lavée 3 fois par HCl $\frac{1}{5}$.

Les solutions acides réunies sont additionnées de réactif. Le précipité est recueilli, lavé et séché à 55°; il est coloré en jaune clair, et non souillé.

Deux traitements semblables de la teinture de noix vomique ont donné, pour une prise d'essai contenant 60 mg d'alcaloïdes totaux, un même poids de combinaison alcaloïdique: 64,05 mg.

Extrait d'opium, titré à 20,5 p.100 en morphine.

Pour éliminer les alcaloïdes autres que la morphine, on ajoute à 1 g. d'extrait 10 cm³ de OHNA N et 90 cm³ d'eau. On laisse en contact pendant 1 heure en agitant de temps en temps et on filtre.

Le filtrat est décoloré par passage sur charbon animal (lavé à HCl $\frac{1}{5}$)

Le précipité obtenu avec le réactif est jaune, il se laisse bien laver, semble ne pas être souillé, mais nous enregistrons dans la pesée un déficit de 7,2 p.100 sur le chiffre théorique. Il y a eu très vraisemblablement adsorption partielle de l'alcaloïde sur le charbon.

Des essais sur d'autres préparations galéniques nous

ont montré des pertes telles en alcaloïdes que nous avons renoncé à ce moyen de purification.

4°- Purification par chromatographie

Nous ne nous sommes pas adressé à la chromatographie pour fixer les alcaloïdes sur un adsorbant convenable, mais au contraire pour retenir les substances gênantes et purifier ainsi nos préparations avant de précipiter l'alcaloïde.

Nous avons utilisé la méthode décrite par TOBLER (71) et MÜHLEMAN et TOBLER (53)(54), et également la technique que GRAF (26) a pu appliquer à toutes les préparations galéniques et aux drogues elles-mêmes.

Teinture de Noix vomique:

Voici comment nous avons procédé, en suivant les indications de MÜHLEMAN et TOBLER:

Nous avons préparé une pâte liquide avec de l'alumine pour chromatographie Prolabo et de l'alcool à 70°, puis nous l'avons versée dans un tube fermé au coton, monté sur fiole à vide et essorée.

20 g de teinture sont versés goutte à goutte avec une burette dont on règle l'écoulement. Il se forme dans la colonne deux zones colorées, l'une brune, l'autre jaune, qui se développent par le passage de 15 cm³ d'alcool à 70°.

Le filtrat est jaune clair, très limpide. L'alcool est évaporé à l'étuve dans un cristalliseur; nous retirons celui-ci dès que le résidu devient trouble, puis nous ajoutons 20 cm³ d'HCl I et nous filtrons. Cristalliseur et filtre sont IO lavés par HCl I et le volume est complété à 24 cm³. IO

12 cm³ de solution chlorhydrique (= 10 g de teinture) sont précipités par 1,3 cm³ de réactif. Le précipité recueilli sur creuset filtrant taré est lavé au mélange 26 p. éther + 4 p. alcool 95 c.

Deux opérations semblables ont conduit à des pesées pratiquement identiques: 61,85 mg et 62,05 mg, le résultat théorique étant $\frac{994 \times 22}{364} = 60$ mg.

Soit un titre de 0,227 p.100 pour la teinture analysée, (au lieu de 0,22).

Nous avons, par ailleurs, vérifié sur une solution destrychnine qu'il n'y avait aucune adsorption de l'alcaloïde sur l'alumine, même en faisant varier la hauteur de la colonne.

Extrait de Belladone, titré à 2,46 g p.100 d'alcaloïdes.

Nous avons utilisé pour cette analyse la méthode chromatographique de GRAF, et dosé l'iode de la combinaison alcaloïdique.

2 g d'extrait sont triturés dans un verre de montre avec de l'alumine pour chromatographie (Prolabo). La masse pulvérulente est introduite dans un petit mortier et additionnée de 3 cm³ de solution de phosphate de sodium à 40 p.100. A la masse pâteuse, colorée en jaune-brun, il faut encore ajouter de l'alumine pour la dessécher et en faire une poudre, qui est alors introduite dans un tube d'Allihn.

Après tassement modéré de la poudre, l'élution se pratique à l'aide de 45 cm³ de chloroforme, dont l'écoulement est réglé à 1 à 2 gouttes par seconde.

L'éluat est distillé, le résidu jaunâtre dissous dans HCl I en tiédissant un peu. Après lavages, le volume est $\overline{10}$ complété à 50 m³.

La précipitation se fait par 2,3 cm³ de réactif dans 25 cm³ de solution.

Le précipité est lavé 2 fois par 3 cm³ d'alcool amylique, puis traité par de la soude I à une température de 40°; les lavages sont faits $\overline{10}$ ensuite avec de l'eau portée à 40°.

Nous avons, dans la solution obtenue, dosé les iodures par la méthode de BERNIER et PERON:

Dans 2 essais conduits de la même façon nous avons dû utiliser 20,4 cm³ et 20,85 cm³ d'hyposulfite de sodium 0,1 N, soit en iode: 259,08 et 264,79 mg.

Le résultat exact serait: 259,7 mg.

La méthode est donc très satisfaisante.

Extrait d'opium titré à 20,5 g p.100 de morphine.

Nous avons opéré sur 100 mg d'extrait.

L'extrait a été pesé dans une capsule de porcelaine vernissée. Nous l'avons dissous dans 1 cm³ d'eau en chauffant légèrement. Aussitôt après, nous avons ajouté 1 cm³ d'ammoniaque à 30 p.100, agité rapidement à l'aide d'un agitateur et desséché la solution avec du Kieselguhr. Cette dernière manipulation doit se faire avec beaucoup de soins, portion par portion jusqu'à obtention d'une masse plus ou moins pulvérulente. A ce moment, transvaser dans un petit mortier et terminer l'opération en triturant avec du Kieselguhr jusqu'à séchage complet. (Il convient toutefois d'utiliser le moins possible de Kieselguhr.

Nous avons, d'autre part, introduit dans le tube d'Allihn du Kieselguhr sur une hauteur de 1 cm environ, en tassant légèrement, et nous superposons la poudre précédemment obtenue.

L'élution se fait en deux phases:

1) Elution à l'aide de 80 cm³ de dichloréthylène, à raison de 2 gouttes par seconde: L'éluat est ensuite distillé et le résidu qui ne nous intéresse pas est éliminé.

2) élution avec 50 cm³ d'un mélange de 3 volumes de chloroforme,
1 volume d'alcool isopropylique.

La liqueur qui s'écoule est très légèrement teintée en jaune. Elle est distillée; le résidu contient toute la morphine. Il est dissous dans 10 cm³ d'HCl I, en s'aidant du bain-marie. Nous transvasons dans un IO tube de 25 cm³ et nous complétons à ce volume avec HCl I avant de précipiter la morphine dans une partie de IO la solution. Le précipité obtenu est franchement jaune.

Nous avons pratiqué le dosage de l'iode du précipité et nous avons trouvé en morphine 104,5 et 105,5 p.100 du titre indiqué.

Le mode opératoire identique appliqué à la teinture d'Opium nous a donné des résultats surélevés.

Quant au laudanum, il nous a fourni des résultats considérablement surchargés.

Des nombreux essais de purification que nous avons tentés sur des préparations galéniques (avant d'y précipiter l'alcaloïde par le réactif iodostibinique), nous n'avons pu retenir dans le présent travail que quelques résultats nettement satisfaisants.

Nous pensons cependant que des défécations judicieusement choisies et les méthodes chromatographiques pourraient être employées avec succès.

o
o o

- CONCLUSIONS -

=====

Dans la première partie de notre Thèse, nous avons examiné et essayé de discuter les modalités d'emploi des réactifs généraux d'alcaloïdes à base d'iode et d'iodures métalliques, en insistant particulièrement sur le dosage des alcaloïdes et sur la composition des combinaisons obtenues.

Nous avons consacré la seconde Partie de notre Travail à l'étude du réactif aqueux chlorhydrique d'iodure d'antimoine de CAILLE et VIEL;

Nous avons décrit les propriétés de ce réactif et établi sa sensibilité par comparaison avec un réactif courant, le réactif de MAYER.

Nous avons tenté d'obtenir, sans succès d'ailleurs, un coefficient de précipitation exact du réactif vis-à-vis des alcaloïdes; la précipitation par le réactif à l'iodure d'antimoine ne s'y prête pas.

Nous avons pu caractériser par voie micro-cristalline la caféine et la théobromine.

Nous avons réussi à établir des dosages dont l'approximation est en général satisfaisante. Les précipités obtenus sont amorphes. Leur composition est souvent identique à celle qui leur a été attribuée par WACHSMUTH, quand la réaction a lieu en milieu étheré.

Lorsqu'aucune formule n'a été indiquée, nous nous sommes proposé des formules analogues à celles qui existaient.

Dans certains cas, les dosages simultanés de l'iode et de l'antimoine ainsi que la pesée de la combinaison nous ont indiqué des formules différentes de celles qui étaient connues.

Dans les dosages gravimétriques, nous nous sommes adressé, d'une part, au précipité et, d'autre part, à l'alcaloïde extrait de la combinaison.

Dans le premier cas, la pesée est 4 à 5 fois plus élevée que l'alcaloïde mis en jeu, la marge d'erreur est certes réduite, mais la dessiccation est le point délicat de la méthode.

Dans le deuxième cas, il est aisé de faire cristalliser dans un solvant le produit d'extraction pour obtenir un produit pur. Ici la pesée est évidemment moins importante.

Dans les déterminations volumétriques, nous avons dosé l'iode du précipité, après transformation en iodate, d'où sensibilité considérablement accrue de la méthode.

Le dosage de l'antimoine en excès après la précipitation nous a permis de connaître la quantité fixée dans la combinaison. Le dosage de l'antimoine dans le précipité n'est pas réalisable.

Les dosages pratiqués sur l'aconitine nous conduisent vers une formule nouvelle $(Sb I_3) Alc. (HI)_2$ que nous proposons.

Pour l'atropine, nous donnons une formule qui est en bon accord avec nos résultats et qui paraît convenable: $(Sb I_3) Alc. HI$.

Pour la brucine, comme pour la strychnine et la morphine, nous retrouvons une formule en accord avec celle qu'a publiée WACHSMUTH.

La caféine, contrairement aux autres alcaloïdes, semble ne pas contenir d'HI dans sa combinaison et nous proposons la formule $(Sb I_3)_2 Alc$.

L'émétine nous a donné de bons résultats qui cadrent bien la formule $(Sb I_3) Alc. HI$.

Deux alcaloïdes bibasiques: la quinine et la spartéine nous conduisent vers des formules qui ne sont pas en accord avec celles de WACHSMUTH.

Les précipités obtenus avec ces deux alcaloïdes sont de coloration orangée et non jaune; par conséquent, ils doivent être riches en antimoine et en iode; et, en effet, les dosages nous conduisent à une même formule: $(Sb I_3)_2 Alc. (HI)_2$.

Nous avons joint à cette étude des alcaloïdes, un dosage d'aneurine qui nous semble satisfaisant et qui répond à la formule de WACHSMUTH.

Il nous a été également possible de faire une évaluation d'amidopyrine, d'antipyrine et de novocaïne.

Les combinaisons obtenues avec le réactif à l'iode d'antimoine se prêtent à une extraction aisée des alcaloïdes.

C'est ainsi qu'il nous a été possible de récupérer la totalité de la caféine, de la cocaïne et de la codéine précipitées.

La quinine, la spartéine et la strychnine ont été retrouvées avec une légère perte.

L'atropine et la morphine nous ont donné de mauvais résultats.

Pour terminer ce travail, nous avons appliqué nos méthodes de dosage à quelques préparations galéniques.

La méthode d'extraction de l'alcaloïde à partir du précipité nous a donné d'excellents résultats pour l'extrait de cola. Cette méthode d'extraction peut s'étendre à toutes les préparations galéniques contenant la caféine.

Pour les autres préparations, le problème est plus délicat: il faut priver le produit à analyser de certaines substances précipitant avec le réactif.

Nous nous sommes adressé à la chromatographie et aux réactifs défécants.

Nous avons pu obtenir des résultats satisfaisants avec les teintures de noix vomique et de belladone, après passage sur colonne d'alumine et sur l'extrait de quinquina après défécation.

Pour l'extrait de quinquina, la défécation nous a permis de précipiter les alcaloïdes dans un milieu propre. Les résultats sont convenables.

o

o o

- BIBLIOGRAPHIE -
=====

- (1) BERNIER (R), PERON (G) - Dosages précis de petites quantités d'iodures seuls ou en présence de différents corps. J.P.C. - 1911, 3, 242.
- (2) CAILLE (E) et VIEL (E) - Sur un nouveau réactif des alcaloïdes et la préparation des iodostibinates de ces corps à l'état cristallisé. C.R. Ac. Sc. - 1923, 176, 1156.
Un nouveau réactif général des alcaloïdes. Le réactif iodostibinique, son action sur les bases organiques azotées. Bull. Soc. Thér. 1923, 58, 290
- (3) CAILLE (E) et VIEL (E) - Recherches de petites quantités d'antimoine dans les liquides biologiques. Bull. Soc. Thér. - 1923, 58, 294.
Recherches de petites quantités d'antimoine et de bismuth dans les liquides biologiques. C.R. Ac. Sc. 1923, 176, 1759
- (4) CAILLE (E) et VIEL (E) - Transformation des iodostibinates de bases organiques azotées en iodomercurates cristallisés. C.R. Ac. Sc. - 1924, 179, 689.
- (5) CARLASSARE M. - Determinazione della caffeina delle droghe e nei preparati galenici. Boll. Chim. Farmac. - 1951, 90, 4.
- (6) CARON (H). RAQUET (D) - Dosage des iodures seuls ou en présence des autres halogénures. Chim. anal. 1948, 30, 88.
- (7) DANET (R) - Une nouvelle série de sels doubles d'alcaloïdes, les iodozincates. J.P.C. 1928, 7, 548.
- (8) DEBREUILLE (R) - Procédé rapide de dosage limite des alcaloïdes dans les préparations du Codex. Thèse Pharm. Paris 1927.
- (9) DIETZEL (R) PAUL (W). - Sudd. Apoth. Ztg 1931, 476; d'après TOBLER.
- (10) DONNE - Ann. Hygiène publ. et Méd. lég. 1829, 2, 202, 204; d'après LEFEBVRE.
- (11) DRAGENDORFF. in NEUBAUER (C). - Chemische Analyse organischer Körper. Ueber einige Reagentien auf Alkaloide. Ztsch. anal. Chem. 1866, 5, 406.

- (I2) DRAGENDORFF & GAUTHIER (L).- Manuel de Toxicologie, Paris, 1886.
- (I3) DUQUENOIS (P) - Combinaisons de l'iodure de Cadmium avec les bases hétérocycliques azotées. I. Pyramidon. J.C.P. 1937, 26, 353.
- (I4) DUQUENOIS (P) - Combinaisons de l'iodure de Cadmium avec les bases hétérocycliques azotées. II. Alcaloïdes. Anal. Chim. Acta 1947, I, 50.
- (I5) FRANCOIS (M), BLANC (L.G) - Méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. Bull. Soc. Chim. Fr. 1922, 31, 1208.
- (I6) FRANCOIS (M), BLANC (L.G.) - Mode de préparation de quelques iodomercurates d'alcaloïdes cristallisés. Bull. Soc. Chim. Fr. 1922, 31, 1304.
- (I7) FRANCOIS (M), BLANC (L.G.) - Sur une méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. C.R. Ac. Sc. 1922, 175, 168.
- (I8) FRANCOIS (M), BLANC (L.G.) - Méthode générale de préparation des iodobismuthates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. Bull. Soc. Chim. Fr. 1923, 33, 333.
- (I9) GALLAIS (F) - Recherches sur le dosage volumétrique des alcaloïdes à l'état d'iodomercurates et par azotométrie. Thèse Pharm. Paris, 1935.
- (20) GIRAULT (M.F.) - Les dosages d'alcaloïdes dans les préparations pharmaceutiques. J.P.C. 1934, 19, 499 et 536.
- (21) GOMBERG (J) - Amer. chem. Soc. 1896, 18, 331-350; d'après KNOX et PRESCOTT.
- (22) GORDIN (H.M.) - Eine einfache alkalimetrische Methode salzbildende Alkaloide unter Anwendung von Phenolphthalein als Indicator zu bestimmen. Ber. d. chem. Gesellsch. 1899, 32, 2871.

- (23) GORDIN (H.M.) - Die Anwendung der modifizierten alkali-metrischen Methode auf die Wertbestimmung des Opiums und anderer alkaloidhaltiger pharmazeutischer Drogen und Präparate. Arch.d.Pharm. 1900,238,335.
- (24) GORDIN (H.M.) - Wertbestimmung der medizinischer alkaloidhaltigen Drogen. Arch.d. Pharm. 1901,239,214.
- (25) GORDIN (H.M.), PRESCOTT (A.B.) - : Atropine periodides and iodomercurates. J.amer.chem.Soc. 1898,20,329.
- (26) GRAF (E) - Chromatographische Alkaloidbestimmung. Dtsche Apoth. Ztg.1951,n°43,797.
- (27) GRANDVAL (I), LAJOUX (H) - Dosage des alcaloïdes à l'aide de l'iode double de mercure et de potassium. J.P.C. 1893,28,152.
- (28) GROVE. - Quart.J.chem.Soc. 1858,12,97; d'après TANRET.
- (29) HEICKEL (G) - Neue Bestimmungsmethode für Pflanzenalkaloide mit Kaliumquecksilberjodid. Chem.Ztg. 1908,32,1149 et 1162.
- (30) HERDER (M) - Ueber einige neue allgemeine Alkaloidreagentien und deren mikrochemische Verwendung. Arch.d.Pharm. 1906,244,120.
- (31) HERNANDO et FESET - Revista chimica de Madrid, 1909; d'après IONESCO-MATIU et ILIESCO.
- (32) IONESCO-MATIU (Al.) ILIESCO (L). - Contribution à l'étude de l'identification des alcaloïdes à l'état de picrates. J.P.C. 1936,23,117.
- (33) IONESCO-MATIU (Al.) VARGOVICI (H) - Contribution à l'étude du dosage des alcaloïdes par la méthode mercurimétrique. Bull. Soc. Chim. Biol. 1928,10,932.
- (34) JANOT (M.M), in LEPEAU (P) et COURTOIS (G) - Traité de Pharmacie Chimique, Paris, Masson, 1947.
- (35) JÖRGENSEN (S.M.) - Ueber die Superiodide der Alkaloide. J. prakt. Chemie. 1870,2,433, et 1871,3,145.

- (36) JÖRGENSEN (S.M) - Ueber den sogenannten Herapatith und ähnliche Acidperjodide. J. prakt.Chemie. 1876,14,356.
- (37) KIPPENBERGER (C) - Beiträge zur Reinisolierung quantitativen Trennung und chemischen Charakteristik von Alkaloiden und glycosidartigen Körpern in forensen Fällen, mit besonderer Rücksicht auf den Nachweiss derselben in verwesenden Cadavern. Ztsch.anal.Chem. 1895,34,294.
- (38) KNOX (J.W.T). PRESCOTT (A.B) - The Caffein Compound in Kola. J. amer. chem.Soc. 1897,19,63.
- (39) LAURENCE et LABARRE - Dosage de la Morphine par iodométrie. J.P.C. 1934,20,353.
- (40) LECLERCQ (E) - Les indices d'iode des teintures simples et des alcoolatures de la Pharmacopée française. Thèse Pharm.Lille,1931.
- (41) LEFEBVRE (J) - Etude historique et critique des principaux réactifs généraux et de quelques réactions particulières d'alcaloïdes. Thèse Pharm. Paris,1912.
- (42) LEPAGE - Notes relatives à l'essai du quinquina et de l'opium. Répertoire de Pharmacie, 1875,3,577.
- (43) LEPAGE - Note relative à l'emploi de l'iodure cadmi-potassique pour l'essai de diverses préparations pharmaceutiques officinales. Répertoire de Pharmacie, 1875,3,645.
- (44) LINARIX (A) - Contribution à l'étude des periodures des bases organiques. Thèse Pharm. Paris ,1909.
- (45) MARICQ (L) - L'électrotitrimétrie des iodomercurates. Bull.Soc.Chim.Belg.1929,38,259.
- (46) MARICQ (L) - Dosage potentiométrique de la Morphine à l'aide d'un réactif iodomercurique. Bull.Soc.Chim.Belg.1929,38,265.

- (47) MARICQ (L) - Le dosage potentiométrique des alcaloïdes à l'aide de l'iodomercurate potassique. Bull. Soc. Chim. Belg., 1929, 38, 426, et 1930, 39, 496.
- (48) MARICQ (L) - Dosage potentiométrique de quelques composés précipitables par l'iodomercurate de potassium. Bull. Soc. Chim. Belg. 1930, 40, 361.
- (49) MARME, in NEUBAUER (C) - Chemische Analyse organischer Körper. Ein neues Reagens auf Pflanzen Alkaloide. Ztsch. anal. chem. 1867, 6, 123.
- (50) MAURAIN (J. A.) - Contribution à l'étude microchimique des principaux alcaloïdes du Codex. Thèse Pharm. Bordeaux, 1941.
- (51) MAYER, in FRESSENIUS (R) - Chemische Analyse organischer Körper. Zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide. Ztsch. anal. Chemie 1863, 2, 225.
- (52) MOORLEGHEM (G) (Van) - Du dosage de la Morphine. Méthode par l'iodomercurate de potassium. Thèse Pharm. Strasbourg, 1945.
- (53) MÜHLEMANN (H) TOBLER (R) - Chromatographisch-titrimetrische Alkaloidbestimmung von Tinctura Colchici Ph. H. V. und semen Colchici Ph. H. V. Pharm. Acta Helv. 1946, 21, 34.
- (54) MÜHLEMANN (H), TOBLER (R) - Chromatographisch-titrimetrische Alkaloidbestimmung von Semen Colae und dessen galenischen Präparaten. Pharm. Acta Helv. 1946, 21, 65.
- (55) OGIER (J.) - Traité de Chimie toxicologique, Paris, 1899.
- (56) PALM (R) - Ueber einige Reagentien auf Pflanzenalkaloide. Ztsch. anal. Chemie, 1883, 22, 224.
- (57) PELLETIER - De l'action de l'Iode sur les bases salifiables organiques. Ann. de Chim. et de Phys. 1836, 63, 164.
- (58) PELLETIER, CAVENTOU - Mémoire sur un nouvel alcaloïde végétal (la strychnine) trouvé dans la fève de St Ignace, la noix vomique, etc.. Ann. de Chim. et de Phys. 1819(2), 10, 42.

- (59) PERONNET (M) GUENIN (J) - Action d'un réactif iodo-cuivreur sur les alcaloïdes. Réactions de précipitation et réactions colorées. J.P.C. 1940,I,142.
- (60) PRESCOTT (A.B) - Alkyl Bismuth iodides and Bismuth iodides of vegetable bases. J. amer. chem. Soc. 1898,20,96.
- (61) PRESCOTT (A.B) GORDIN (H.E) - Certain alkaloidal Periodides, and the volumetric estimation of Alkaloids as higher Periodides. J. amer. chem. Soc. 1898,20,706.
- (62) ROJAHN (C.A) SEIFERT (R) - Neue Methode zur kolorimetrischen Alkaloidbestimmung. Arch. d. Pharm. 1930,268,499.
- (63) ROSENTHALER (L) - Ist Kolassme eine Alkaloiddroge? Pharm. Acta Helv. 1946,21,55.
- (64) ROSENTHALER (L) - Über das Verhalten von Koffein, Theobromin und Theophyllin gegen Mayers Reagens. Pharm. Acta Helv. 1946,21,367.
- (65) SCHULZE (F) - Vorläufige Notiz über die durch Vermischen von Antimonsuperchlorid mit wässriger Phosphorsäure erhaltene Flüssigkeit des Reagens auf Alkaloide. Ann. f. Chem. 1859,119,177.
- (66) SCHWEISSINGER (O) - Zur Wertbestimmung der Strychnos-Präparate. Arch. d. Pharm. 1885,23,609.
- (67) SMITH (W) - Sur les colorations développées dans l'action des chlorures d'antimoine et de bismuth sur quelques composés organiques. Bull. Soc. Chim. Fr. 1880,34,307.
- (68) SOUCHAY (P) - Complexes de l'Antipyrine et du Pyramidon. (Ier mémoire). Applications analytiques au dosage de petites quantités de Zinc, Cadmium, Cuivre. Bull. Soc. Chim. Fr. 1940,7,797.
- (69) TANRET - Etude sur les réactifs à base d'iodomercurate de potassium et d'iodure ioduré de potassium. J.P.C 1893,28,433 et 490.

- (70) TARDIVI (H) - Action des iodures métalliques sur les sels d'alcaloïdes. Thèse Pharm. Montpellier, 1902.
- (71) TOBIER (R) - Über einige Alkaloidbestimmungen mittels Zuhilfenahme der Chromatographie. Inaug. Dissert. Doct. Pharm. Berne, 1946.
- (72) TREADWELL (F.P) et (W.D) - Manuel de Chimie analytique. T.II. Analyse quantitative, par M. BOIT, 1948, Paris, Dunod, 4^e édition française.
- (73) URK (H.W. (Van) - Pharm. Weekbl. 1927, 64, 371; d'après Chimie & Industrie, 1927, 18, 1079.
- (74) VALSER, in NEUBAUER (C) - Chemische Analyse organischer Körper. Ztsch. anal. Chemie, 1863, 2, 79.
- (75) VREVEN (S) - Ann. Pharm. de Ranvez, 1897, 3, 525; d'après LIEFEBVRE.
- (76) WACHSMUTH (H) - Détermination quantitative de l'iodomercurate de potassium par voie iodométrique: application au dosage volumétrique de la Morphine. Bull. Soc. Chim. Biol. 1938, 20, 1419.
- (77) WACHSMUTH (H) - Sur quelques nouveaux composés d'addition d'alcaloïde et d'imide. J.P.C. 1940, 1, 383.
- (78) WACHSMUTH (H) - Volumetrische Bepaling van Vitamine B₁ onder Vorm van Aneurine Iodomercurate. Natuurwet Tijdschr. 1941, 23, 157.
- (79) WACHSMUTH (H) - Over een Alkaloïde-iodoargentaat. Natuurwet. Tijdschr. 1943, 25, 71.
- (80) WACHSMUTH (H) - Over enkele kristallijne Vitamine B₁-dubbeliodideverbindingen. Natuurwet. Tijdschr. 1943, 25, 186.
- (81) WACHSMUTH (H) - Une réaction très sensible: recherche du thallium et des alcaloïdes. Chimie analyt. 1947, 29, 276.
- (82) WACHSMUTH (H) - Sur un nouveau réactif général des alcaloïdes. Applications qualitatives et quantitatives. Bull. Soc. Chim. Belges, 1948, 57, 65.
- (83) WAGENAAR (M) - Pharm. Weekbl. 1927, 64, III9; d'après Chimie & Industrie, 1928, 20, 923.

- (84) WAGNER (R) in NEUBAUER (C) - Chemische Analyse organischer Körper. Beiträge zur Alkalometrie. Ztsch.anal.Chem. 1862,I,102.
- (85) WAGNER (R) - Beitrag zur Nachweise der Alkaloide. Ztsch.anal.Chem. 1865,4,387.
- (86) WALLRABE (G) - Über die iodometrische Bestimmung des Coffeins. Chem.Centralbl. 1931,2,1170.
- (87) WIEDERKEHR (M) - Identification d'alcaloïdes par réactions microcristallines. Thèse Pharm. Strasbourg, 1950.

- TABLE DES MATIERES -
=====

Avant-Propos

.

Introduction Page 1

Plan Page 3

-

I.- PARTIE THEORIQUE Page 4

Les réactifs généraux des alcaloïdes à base
d'iode et d'iodures métalliques:

A - Solution iodo-iodurée et réactif de
BOUCHARDAT Page 7

B - Iodure double de mercure et de potassium,
Réactifs de MAYER, de VALSER, de TANRET Page 16

C - Iodure de cadmium. Iodure double de cadmium
et de potassium, Réactif de MARME Page 28

D - Iodure double de bismuth et de potassium,
Réactif de DRAGENDORFF Page 32

E - Iodure double de zinc et de potassium,
Réactif de DRAGENDORFF Page 33

F - Iodure double d'argent et de potassium,
Réactif de WACHSMUTH Page 34

G - Iodure d'antimoine,
Réactif de WACHSMUTH.

Iodure double d'antimoine et de potassium,
Réactif de CAILLE et VIEL Page 34

H - Iodures divers Page 40

Sensibilité comparée des différents réactifs Page 44

II. - PARTIE EXPERIMENTALE

Recherches personnelles sur le réactif à base

<u>d'iodure d'antimoine et d'iodure de potassium</u>	Page 45
I - Le réactif iodo-stibinique - Ses propriétés.....	Page 45
2 - Sensibilité comparée des réactifs iodo-stibiniques et MAYER.	Page 48
3 - Coefficient de précipitation.....	Page 52
4 - Cristallisation des combinaisons.....	Page 55
5 - Dosage des alcaloïdes.....	Page 56
a) Pesée de la combinaison.....	Page 57
b) Dosage de l'iode de la combinaison.....	Page 59
c) Dosage de l'excès d'antimoine après précipitation de la combinaison alcaloïdique.....	Page 62
Vérification de la fidélité de la méthode.....	Page 67
d) Résultats obtenus avec divers alcaloïdes et amines.....	Page 71
Aconitine (base et nitrate).....	Page 72
Atropine (sulfate).....	Page 74
Brucine (base).....	Page 77
Caféine (base).....	Page 78
Emétine (chlorhydrate).....	Page 80
Morphine (chlorhydrate).....	Page 82
Quinine (chlorhydrate et sulfate).....	Page 85
Spartéine (sulfate).....	Page 88
Strychnine (sulfate).....	Page 90
Amidopyrine (base).....	Page 92
Antipyrine (base).....	Page 94
Novocaïne (chlorhydrate).....	Page 95
Vitamine B ₁	Page 97

Graphiques correspondant aux dosages de l'antimoine.....	Page 99
6 - Extraction des alcaloïdes de leurs combinaisons.....	Page IO4
Caféine (base).....	Page IO5
Cocaïne (chlorhydrate).....	Page IO5
Codéine (base).....	Page IO6
Morphine (chlorhydrate).....	Page IO6
Quinine (chlorhydrate).....	Page IO7
Spartéine (sulfate).....	Page IO7
Strychnine (sulfate).....	Page IO7
7 - Application du dosage à quelques préparations généraliques	Page IO7
1°) Précipitation directe de la combinaison alca- loïdique - Extrait de Cola	Page IO8
2°) Utilisation de défécants. Extraits de Quinquina et d'Ipéca	Page IO9
3°) Essais d'utilisation du charbon animal Extrait d'Opium	Page IIO
4°) Purification par chromatographie Teinture de Noix vomique	Page III
Extrait de Belladone	Page II2
Extrait d'Opium	Page II3
Conclusions	Page II5
Index bibliographique alphabétique.	
Table des matières.	

Vu,
NANCY , le 27 Juin 1952.
Le Président de Thèse,
A. MEUNIER.

Vu et approuvé:
NANCY, le 30 Juin 1952.
Le Doyen de la Faculté,
G. RICHARD.

Vu et permis d'imprimer
NANCY, le 30 Juin 1952
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
J. CAPELLE.

